

SÉRIE A, N° 1.207

N° D'ORDRE

2.075

# THÈSES

PRÉSENTÉES

## A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

**Justin-Louis-Eugène BESANÇON**

CHEF DE LABORATOIRE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

**1<sup>re</sup> THÈSE.** — RECHERCHES PHYSIOLOGIQUES SUR L'ACÉTYLCHOLINE.

**2<sup>e</sup> THÈSE.** — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

**26 JUIN**

**Soutenues le 19 juin 1929 devant la Commission d'Examens.**

MM. P. PORTIER..... *Président.*

A. GUILLIERMOND.... } *Examineurs.*

A. DEREIMS..... }

PARIS

MASSON ET C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN (VI<sup>e</sup>)

1929







# THÈSES

PRÉSENTÉES

## A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

**Justin-Louis-Eugène BESANÇON**

CHEF DE LABORATOIRE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

**1<sup>re</sup> THÈSE.** — RECHERCHES PHYSIOLOGIQUES SUR L'ACÉTYLCHOLINE.

**2<sup>e</sup> THÈSE.** — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

26 JUIN

**Soutenues le 19 juin 1929 devant la Commission d'Examens.**

MM. P. PORTIER..... *Président.*

A. GUILLIERMOND.... } *Examineurs.*  
A. DEREIMS..... }

PARIS

MASSON ET C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN (VI<sup>e</sup>)

1929

# FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen..... C. MAURAIN, *Professeur*, Physique du globe.

Doyens honoraires..... P. APPELL, M. MOLLIARD.

Professeurs honoraires .....  
 A. JOANNIS.  
 H. LE CHATELIER.  
 H. LEBESGUE.  
 A. FERNBACH.  
 A. LEDUC.  
 R. DONGIER.  
 E. HEROUARD.

EMILE PICARD. . . . . Analyse supérieure et algèbre supérieure.  
 G. KENIGS . . . . . Mécanique physique et expérimentale.  
 E. GOURSAT. . . . . Calcul différentiel et calcul intégral.  
 P. JANET . . . . . Electrotechnique générale.  
 F. WALLERANT . . . . . Minéralogie.  
 P. PAINLEVÉ . . . . . Mécanique analytique et mécanique céleste.  
 GABRIEL BERTRAND . . . . . Chimie biologique.  
 M<sup>me</sup> P. CURIE . . . . . Physique générale et radioactivité.  
 M. GAULLERY. . . . . Zoologie (Evolution des êtres organisés).  
 G. URBAIN. . . . . Chimie générale.  
 EMILE BOREL. . . . . Calcul des probabilités et Physique mathématique.  
 L. MARCHIS . . . . . Aviation.  
 JEAN PERRIN . . . . . Chimie physique.  
 RÉMY PERRIER . . . . . Zoologie (Enseignement P. C. N.).  
 H. ABRAHAM . . . . . Physique.  
 M. MOLLIARD . . . . . Physiologie végétale.  
 E. CARTAN. . . . . Géométrie supérieure.  
 L. LAPICQUE . . . . . Physiologie générale.  
 E. VESSIOT. . . . . Théorie des fonctions et théorie des transformations.  
 A. COTTON . . . . . Physique générale.  
 J. DRACH. . . . . Application de l'analyse à la géométrie.  
 Professeurs .....  
 CHARLES FABRY. . . . . Physique.  
 CHARLES P. REZ . . . . . Zoologie.  
 LÉON BERTRAND . . . . . Géologie structurale et géologie appliquée.  
 R. LESPIEAU. . . . . Théories chimiques.  
 E. RABAUD. . . . . Biologie expérimentale.  
 P. PORTIER. . . . . Physiologie comparée.  
 E. BLAISE. . . . . Chimie organique.  
 P.-A. DANGEARD . . . . . Botanique.  
 PAUL MONTEL . . . . . Mécanique rationnelle.  
 P. WINTREBERT. . . . . Anatomie et histologie comparées.  
 O. DUBOSQ. . . . . Biologie maritime.  
 G. JULIA. . . . . Mathématiques générales.  
 A. MAILHE. . . . . Etude des combustibles.  
 L. LUTAUD. . . . . Géographie physique et géographie dynamique.  
 EUGÈNE BLOCH . . . . . Physique théorique et physique céleste.  
 HENRI VILLAT. . . . . Mécanique des fluides et applications.  
 CH. JACOB . . . . . Géologie.  
 P. PASCAL. . . . . Chimie minérale.  
 LÉON BRILLOUIN. . . . . Théories physiques.  
 V. AUGER. . . . . Chimie appliquée.  
 N..... . . . . Astronomie.



E. PÉCHARD. . . . . Chimie (Ens<sup>t</sup> P. C. N.).  
 M. GUICHARD. . . . . Chimie minérale.  
 A. GUILLET. . . . . Physique.  
 G. MAUGUIN . . . . . Minéralogie.  
 L. BLARINGHEM. . . . . Botanique.  
 A. MICHEL-LÉVY. . . . . Pétrographie.  
 A. DEREIMS. . . . . Géologie.  
 A. DENJOY . . . . . Calcul différentiel et intégral.  
 H. BÉNARD . . . . . Physique (P. C. N.).  
 E. DARMOIS. . . . . Physique.  
 G. BRUHAT . . . . . Physique.  
 H. MOUTON . . . . . Chimie physique.

L. JOLEAUD . . . . . Paléontologie.  
 M. JAVILLIER. . . . . Chimie biologique.  
 A. DUFOUR . . . . . Physique (P. C. N.).  
 F. PICARD . . . . . Zoologie (Evolution des êtres organisés).  
 ROBERT-LÉVY. . . . . Zoologie.  
 L. DUNOYER . . . . . Optique appliquée.  
 A. GUILLIERMOND. . . . . Botanique (P. C. N.).  
 A. DEBIERNE . . . . . Radioactivité.  
 M. FRECHET. . . . . Calcul des Probabilités et Physique mathématique.  
 N..... . . . . Chimie analytique.

Secrétaire. . . . . A. PACAUD.

A LA MÉMOIRE DE NOTRE MAÎTRE

M. LE PROFESSEUR FERNAND WIDAL



•

A MA CHÈRE MAMAN  
A MES BEAUX-PARENTS  
A MA CHÈRE FEMME  
A MES ENFANTS



A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR P. PORTIER

*Membre de l'Académie de Médecine*

qui nous a fait le grand honneur d'accepter  
la présidence de cette thèse, nous exprimons  
ici notre profonde gratitude.



A NOS MAITRES  
DE LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

A M. LE PROFESSEUR G.-H. ROGER

*Doyen de la Faculté de Médecine de Paris*

*Membre de l'Académie de Médecine*

qui depuis dix ans dirige nos recherches de  
physiologie.

A M. LE PROFESSEUR MAURICE VILLARET

qui nous a inspiré ce travail.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

nous adressons ici l'expression de notre  
bien vive reconnaissance.



RECHERCHES PHYSIOLOGIQUES

SUR

L'ACÉTYLCHOLINE



## AVANT-PROPOS

*Depuis l'année 1925 que nous avons passée auprès de M. le Professeur Maurice Villaret, nous avons étudié méthodiquement les propriétés pharmacologiques et physiologiques de l'acétylcholine. Puis, l'injectant pour la première fois chez l'homme, nous avons montré comment son emploi peut, en clinique, aider au diagnostic, et nous avons établi ses propriétés thérapeutiques.*

*Après une note préliminaire en 1926, nous avons publié tout récemment (mars 1928) quelques-uns de nos résultats expérimentaux et cliniques. En un an, ils ont été confirmés intégralement tant en France qu'à l'Etranger par dix-neuf communications émanant de physiologistes et de médecins.*

*Dans ce mémoire, nous tenons à demeurer sur le terrain expérimental. Nous ne ferons donc pas état de nos recherches cliniques et thérapeutiques, qui constituent pourtant une application directe des données que nous ont fournies les recherches de laboratoire. Notre exposé comprendra donc les trois chapitres suivants:*

*1° ETUDE CHIMIQUE. — Nous y traiterons rapidement de quelques éthers de la choline pour situer l'acétylcholine dans le grand groupe chimique dont nous avons ouvert l'exploration clinique.*

*2° RECHERCHES PHARMACODYNAMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES SUR L'ANIMAL. — Nous rapporterons les résultats expérimentaux qui font de l'acétylcholine un des plus puissants agents pharmacodynamiques connus; nous exposerons nos propres expériences et nous discuterons celles qui permettent de considérer l'acétylcholine comme une hormone.*

3° RECHERCHES PHYSIOLOGIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES SUR L'HOMME. — *Nous réservons un chapitre spécial à ces données qui datent des travaux que nous avons poursuivis avec M. le Professeur Maurice Villaret.*

\*  
\*\*

*En présentant ce travail, qu'il nous soit permis d'adresser à nos Maîtres de la Faculté des Sciences, l'expression de notre profonde reconnaissance.*

*Nous n'oublions pas que c'est à leur enseignement que nous devons d'avoir pu entrer dans la carrière physiologique que nous avons suivie depuis dix ans.*

*Dans les différents certificats dont nous avons suivi les cours (Physiologie générale, Botanique, Chimie biologique, P. C. N. S.), nous avons acquis les bases théoriques et pratiques de nos connaissances biologiques.*

*Notre gratitude est particulièrement vive pour notre maître, M. le Professeur H. Roger, qui a bien voulu nous accueillir dans son laboratoire et nous y prodiguer ses conseils. C'est sous sa direction, et sous celle de M. le Professeur agrégé Léon Binet, que nous avons travaillé durant ces dernières années.*

*Qu'il nous soit permis surtout, en publiant cet ensemble de recherches sur l'acétylcholine, d'adresser l'expression de notre très vive reconnaissance au Maître qui nous a orienté vers ce travail et qui a continuellement soutenu nos efforts, M. le Professeur Maurice Villaret, sous la direction de qui les principales recherches contenues dans ce mémoire ont été poursuivies.*

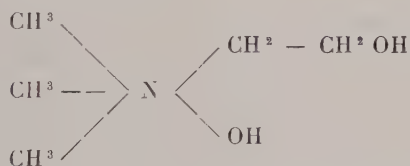
*Aux Maîtres de notre internat: M. le Professeur Maurice Villaret (1925), M. le Professeur agrégé Pasteur Vallery-Radot (1926), M. le Professeur Widal (1927), M. le Docteur O. Crouzon (1927), M. le Professeur A. Lemierre (1928), M. le Professeur Marcel Labbé (1928), nous adressons l'expression de notre profonde reconnaissance. En écrivant ces lignes, nous nous sommes souvenu souvent de l'enseignement de notre Maître, M. le Professeur Fernand Widal, qui affirmait que la clinique peut constituer pour la physiologie un appoint précieux qu'on ne saurait négliger.*

## CHAPITRE PREMIER

### ÉTUDE CHIMIQUE DE L'ACÉTYLCHOLINE

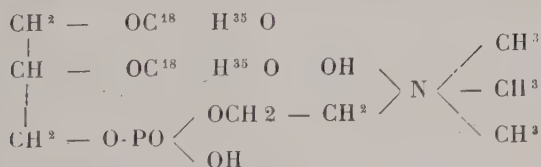
Nous ne voulons rapporter ici que les données chimiques indispensables, d'une part, pour faire comprendre la façon dont on prépare l'acétylcholine et, d'autre part, pour expliquer les rapports qui unissent la constitution chimique des dérivés de la choline et leurs propriétés physiologiques.

La *choline* a pour formule :



Ce corps représente l'hydrate de triméthylxéthylammonium; il joue en chimie biologique un rôle de premier plan.

Il est le constituant essentiel des *lécithines* qui sont, comme on le sait, des lipoïdes phosphorés constitués par l'union d'acides gras, de glycérine, d'acide phosphorique et de choline. Voici, par exemple, la formule de la *lécithine stéarique* :



La choline entre également dans la composition de la *lyso-cithine*, de la *neurine*, de la *bétaïne*, de la *muscarine*, toutes substances extrêmement importantes au point de vue de la chimie biologique.

## PREPARATION DE L'ACETYLCHOLINE.

La préparation des éthers de la choline présente des difficultés qui n'ont été résolues qu'assez récemment.

Depuis les premières recherches de Baeyer jusqu'à celles de Fourneau et Page, qui datent de 1914, les différents auteurs qui ont étudié soit les propriétés chimiques, soit les propriétés physiologiques des éthers de la choline, ne se sont pas servi de substances pures. Leur technique, en effet, consistait à préparer les sels d'or ou de platine de ces éthers de la choline, puis à déplacer le métal lourd par l'hydrogène sulfuré, de façon à étudier les propriétés chimiques ou physiologiques de l'éther de choline resté dans la solution.

C'est Baeyer qui, le premier, prépara le chloraurate d'acétylcholine, en partant du chlorure de choline et de l'anhydride acétique en présence d'un sel d'or.

Plus tard, Nothnagel obtint à son tour le chloraurate et le chloroplatinate.

Lorsque Ewins démontra l'existence de l'acétylcholine parmi les principes actifs de l'ergot de seigle, il prépara d'abord le sel d'or, puis, le dédoublant par l'hydrogène sulfuré, il démontra la présence d'acétylcholine dans la solution, grâce à ses effets physiologiques.

Enfin, Hunt et Taveau, dans leurs mémorables expériences poursuivies de 1906 à 1910, sur l'effet des sels de choline sur la tension artérielle, préparèrent également le chloroplatinate des éthers de la choline, qu'ils dédoublaient par  $\text{SH}^2$  juste avant l'expérimentation de la solution sur l'animal.

Il faut arriver au travail fondamental de *E. Fourneau et Harald J. Page*, sur les « Ethers de la choline », paru en 1914, pour trouver une technique simple et pratique de préparation des sels de la choline.

Fourneau et Page indiquèrent le *principe général de la préparation* qui consiste à chauffer un éther du chloro-éthanol, de l'iodoéthanol ou du bromoéthanol, avec la triméthylamine en solution benzénique.

Pour obtenir l'acétylcholine, ces auteurs préparent l'éther acétique du chloro-éthanol en faisant agir le chlorure d'acé-

tyl sur la chlorhydrine de glycol; puis il font agir l'acétyl-chlorhydrine du glycol sur la triméthylamine en solution benzénique dans un tube scellé, à 100°.

Dans ces conditions, le rendement de la synthèse est supérieur à 70 %.

Nous passons sur les détails de technique nécessaires à cette synthèse. Mentionnons seulement les *difficultés de purification* avec lesquelles nous nous sommes trouvé aux prises.

En effet, en solution aqueuse, neutre au tournesol, les éthers de la choline sont immédiatement saponifiés par la soude, mais il sont assez stables en présence de carbonate de sodium. Ils sont également assez stables en solution acide à froid, mais à chaud, ils sont rapidement hydrolysés. De même si l'on porte assez longtemps à l'ébullition, par exemple en vue d'une stérilisation, les *solutions aqueuses*, les *éthers* sont *décomposés* et la liqueur devient acide. Dans ces conditions, le produit ne peut être injecté sous la peau sans déterminer une douleur vive.

On ne peut, de plus, songer à faire recristalliser l'acétylcholine dans l'alcool-acétone, car, en présence d'alcool, ce corps est hydrolysé, et le produit qui se sépare par l'addition d'acétone est le chlorure de choline.

Du reste, le produit qu'on obtient directement par l'action de la triméthylamine sur l'acétyl-chlorhydrine du glycol est assez pur pour qu'il puisse servir à préparer des sels doubles et à pratiquer des expériences physiologiques.

Dans leur étude sur toute la série des éthers de choline. Fourneau et Page ont constaté que les *chlorures* de ces éthers sont beaucoup plus stables que les iodures. Seul de tous les chlorures d'éther de la choline, le *chlorure d'acétylcholine* *n'est pas stable en solution alcoolique*. Cette instabilité diminue au fur et à mesure qu'on remonte dans la série. Le chlorure de laurylcholine, par exemple, est stable en solution alcoolique.

Le caractère chimique qui permet de caractériser ces dérivés de la choline est essentiellement la *forme cristalline* du précipité qu'on obtient avec l'acide picrique, le chlorure de platine et le chlorure d'or. On les caractérise également par leur *point de fusion*, avec certaines précautions qu'on trouvera exposées dans le Mémoire de Fourneau et Page.

Remarque importante, ces éthers, avec la solution iodo-iodurée, ne donnent pas la réaction de Florence, mais seulement un précipité huileux.

*La conclusion pratique qu'il faut tirer de cette étude chimique, c'est que le chlorure d'acétylcholine est un corps difficile à préparer pur.* De plus, comme tous les corps de cette série au-dessous du terme en C<sup>12</sup>, le chlorure d'acétylcholine est *déliquescent*, et son avidité pour l'eau est telle qu'il est pratiquement impossible de le peser à l'état cristallisé.

D'autre part, tous les auteurs (Fourneau, Tiffeneau) sont d'accord pour constater *l'instabilité de l'acétylcholine en solution aqueuse*. Nous-mêmes, lorsque nous avons fait nos premiers essais, avons obtenu des déboires avec des solutions aqueuses préparées longtemps à l'avance, et, tout récemment, M. Laignel-Lavastine, d'une part, et un de nos Collègues, d'autre part, nous ont signalé des insuccès complets dans le traitement de certains malades avec des solutions aqueuses d'acétylcholine, alors qu'avec des solutions préparées extemporanément, les résultats ont été excellents.

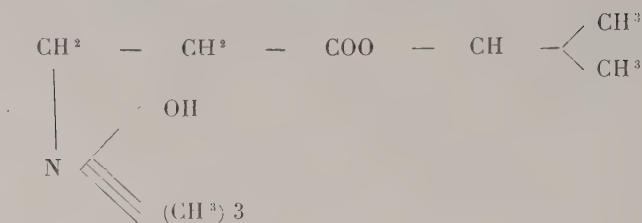
## ETUDE CHIMICO-PHYSIOLOGIQUE DES ETHERS DE LA CHOLINE.

Ce qui est particulièrement intéressant dans l'étude chimico-physiologique des éthers-sels de la choline, c'est que les propriétés physiologiques de ce corps varient considérablement avec la longueur de la chaîne carboxylée. Nous en donnerons deux exemples, l'un emprunté aux travaux de Hunt et Taveau, sur *L'action des éthers de la choline sur la tension artérielle*, l'autre, emprunté à Delezenne et Mlle Ledebt, sur *Les propriétés hémolytiques* de ces éthers-sels.

*Hunt et Taveau* ont montré que *l'acétylcholine* a, sur la tension artérielle, une action 100.000 fois plus énergique que la choline elle-même. Pour trouver une telle différence dans l'activité physiologique de deux corps chimiquement aussi voisins, il n'est de meilleure comparaison que celle qu'on peut faire avec l'adrénaline, dont les deux variétés racémiques



*L'isobutyrylcholine*, en effet, de formule :



est douée de propriétés plus énergiques que la butyrylcholine.

Non moins curieuses sont les constatations faites par *Delezenne et Mlle Lebedt*, à l'aide des éthers supérieurs de la choline préparés par Fourneau et Page.

On connaît les extraordinaires propriétés hémolytiques de la *lysocithine*, l'éther palmitoglycérophosphorique de la choline, qui prend naissance lors de l'action de certains venins de serpents sur la lécithine.

Une quantité infime de ce corps (5 à 10 mmgr.) est suffisante pour déterminer l'hémolyse d'un litre de globules rouges lavés de cheval, en émulsion à 5 % dans un sérum physiologique.

Or, les éthers palmitiques et stéariques de la choline ont un pouvoir hémolytique presque aussi grand. Si l'on désigne par 1 le pouvoir hémolytique de la lysocithine, l'action de même ordre exercée par les éthers palmitiques et stéariques, est représentée par le chiffre 2/3, l'effet de l'éther myristique, par les chiffres 1/2 à 1/3, l'action de l'éther oléique, par les chiffres 1/5 à 1/6. Enfin, l'effet de l'éther laurique, par les chiffres 1/15 à 1/20.

Au-dessous du terme C<sup>12</sup> les éthers de la choline ne possèdent pas de propriétés hémolytiques, et, en particulier, l'acétylcholine ne détermine aucune hémolyse.

On voit combien sont *intéressantes les propriétés chimico-physiologiques des éthers de la choline*, et, en introduisant l'acétylcholine en thérapeutique, M. le Professeur Maurice Villaret et nous-même n'avions pas seulement en vue l'étude de ce corps, mais l'emploi possible de toute la série des éthers de la choline dans des conditions que la publication ultérieure de nos expériences pourra peut-être préciser.

## CHAPITRE II

# RECHERCHES PHARMACODYNAMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES SUR L'ANIMAL

Nous étudierons successivement dans ce chapitre :

- I. — *La toxicité de l'acétylcholine;*
- II. — *L'action de l'acétylcholine sur la pression artérielle;*
- III. — *L'action vaso-dilatatrice de l'acétylcholine;*
- IV. — *L'action de l'acétylcholine sur le cœur;*
- V. — *L'action de l'acétylcholine sur le nerf pneumogastrique;*
- VI. — *L'action de l'acétylcholine sur les muscles lisses;*
- VII. — *L'action de l'acétylcholine sur le muscle strié;*
- VIII. — *Les effets de l'acétylcholine sur le sang et l'équilibre humoral;*
- IX. — *L'action de l'acétylcholine sur les phénomènes mécaniques de la respiration;*
- X. — *Les effets de l'acétylcholine sur la sécrétion pancréatique;*
- XI. — *Les substances synergiques et antagonistes de l'acétylcholine;*
- XII. — *L'action de l'équilibre minéro-minéral sur l'acétylcholine;*
- XIII. — *Les effets de la réaction ionique du milieu sur l'acétylcholine;*
- XIV. — *Le rôle physiologique de l'acétylcholine considérée comme une hormone.*

## I. — TOXICITÉ DE L'ACÉTYLCHOLINE

Lorsqu'on étudie la toxicité de l'acétylcholine, *il importe de préciser le mode d'introduction de cette substance.*

PAR VOIE GASTRIQUE, la toxicité de l'acétylcholine semble nulle, tout au moins à la dose de 1 à 2 gr. chez l'homme.

PAR VOIE SOUS-CUTANÉE, on peut atteindre *chez le chien* des doses de 2 cgr. par kilogr., sans déterminer d'accidents. Par contre, *chez la souris*, la dose mortelle d'acétylcholine, par cette voie, ne dépasse pas 0 mmgr. 31, par gramme d'animal. Ce chiffre est indiqué par Hunt et Taveau, et nous avons eu l'occasion de vérifier, à différentes reprises, que l'injection sous-cutanée d'une dose minime d'acétylcholine, chez la souris, détermine très rapidement la mort avec contracture musculaire.

Nous avons repris l'étude de cette toxicité par voie sous-cutanée, *chez le lapin*, en injectant la dose formidable de 10 cgr. par kilogramme.

*Une de nos expériences a été entièrement enregistrée sur le tracé ci-joint (fig. 1).*

Très rapidement après l'injection, on observe une chute profonde de la pression artérielle, uniquement par vaso-dilatation artériolaire périphérique: cette vaso-dilatation s'observe en effet avec les plus faibles doses.

Puis, à mesure que l'hypoderme résorbe le poison, l'effet vagomimétique se précise par l'apparition d'une légère bradycardie (troisième minute).

À la dixième minute, l'action excitante sur le parasymphatique est intense: *bradycardie* accompagnée, sur le tracé, par *d'énormes dénivellations systo-diastoliques* de la pression artérielle; *myosis très accentué*; *salivation profuse*. En même temps, *l'effet capillaro-constricteur* se manifeste par une pâleur extrême des muqueuses.

À la quinzième minute, le cœur bat plus vite, mais la force des battements diminue et, à la vingtième minute, il s'arrête en diastole.

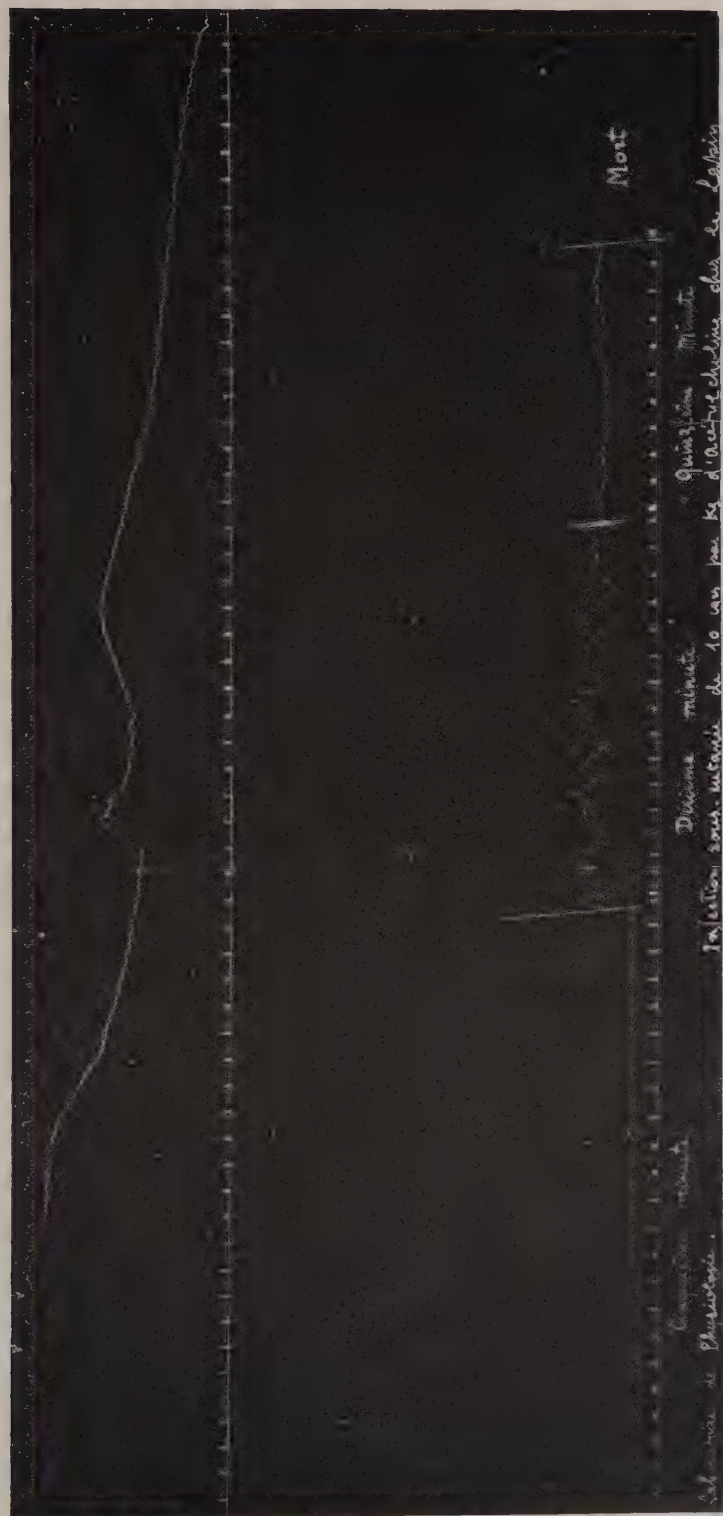


Fig. 1



À l'autopsie, le cœur est mou, en diastole. Les poumons et la rate sont contractés.

En somme, sur le tracé, on observe que :

1° *Le tissu cellulaire sous-cutané ne détruit pas l'acétylcholine mais retarde son absorption;*

2° *L'effet vaso-dilatateur précède l'effet cardiaque et se manifeste à des doses beaucoup moindres.*

*Ces constatations physiologiques sont à la base de la thérapeutique acétylcholinique par voie sous-cutanée chez l'homme.*

PAR LA VOIE INTRA-VEINEUSE, *la toxicité de l'acétylcholine est considérable.* La dose de 20 à 30 centièmes de mmgr. par kgr. chez le lapin, administrée par voie intra-veineuse, a déterminé la mort dans nos expériences poursuivies avec une acétylcholine pure et fraîchement préparée.

*Chez l'homme, il nous a été donné à plusieurs reprises d'injecter, par voie intra-veineuse, 10 cgr. d'acétylcholine en un temps n'excédant pas trois minutes, sans obtenir de malaise général, malgré une certaine chute de la pression artérielle.*

Enfin, il nous a été rapporté qu'un praticien a injecté par mégarde 10 cgr d'acétylcholine, très rapidement, dans la veine basilique d'un homme. La syncope a été quasi-immédiate, mais le malade a repris ses sens dans la minute qui suivait. Le même praticien, chez le même malade, a répété la même injection le lendemain avec le même résultat.

Nous n'avons pas appris cette erreur d'administration sans éprouver une certaine appréhension rétrospective, mais nous devons reconnaître que cette expérience involontaire est de nature à nous rassurer sur la toxicité de l'acétylcholine chez l'homme, lorsqu'on l'administre par voie sous-cutanée.

De fait, nous avons pu injecter chez l'homme, dans l'hypoderme, jusqu'à 60 cgr. d'acétylcholine, en trois injections répétées à cinq minutes d'intervalle, sans déterminer d'autre phénomène qu'un peu de vertige, une chute de la tension artérielle maxima qui est tombée dans un cas de 23 à 10,

tandis que la minima passait de 10 à un chiffre impossible à apprécier. En même temps, le sujet présentait une certaine apnée suivie de polypnée.

Par conséquent, l'injection d'acétylcholine chez l'homme normal, aux doses thérapeutiques, n'est pas susceptible d'entraîner le moindre accident toxique.

EN CONCLUSION: à condition d'introduire l'acétylcholine par voie hypodermique, il y a un écart énorme entre la dose toxique et la dose active. Chez le lapin, le rapport:

$$\left( \frac{\text{dose toxique}}{\text{dose active}} \right) \text{ n'est pas inférieur à } \frac{1}{20}$$

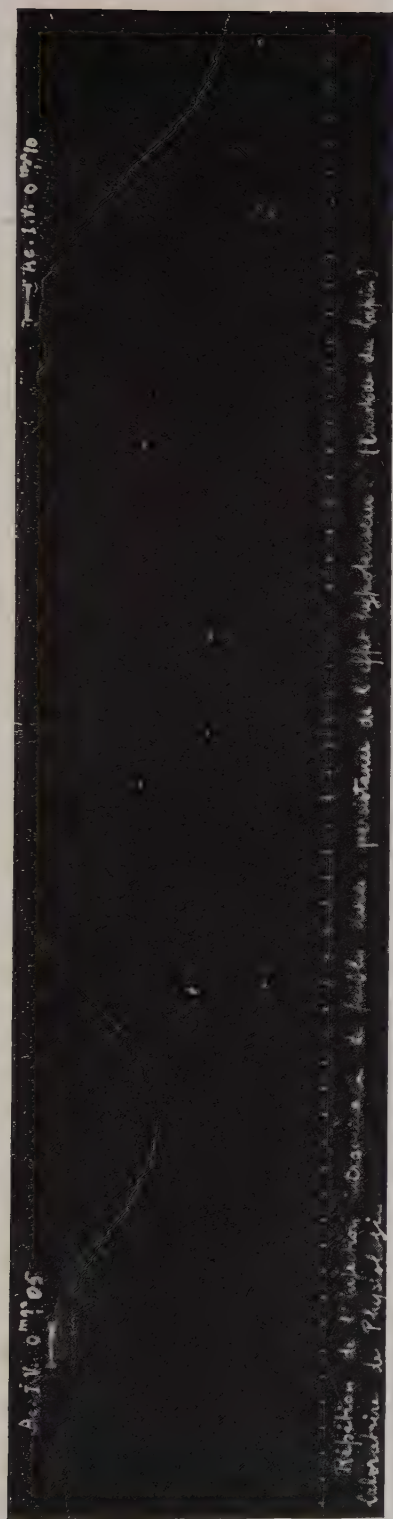


Fig. 2.

L'injection d'une faible dose d'acétylcholine, chez le lapin, détermine une chute de la pression artérielle, sans hypertension compensatrice consécutive.

Une nouvelle injection produit de nouveau une hypotension.



## II. — ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE

C'est Hunt et Taveau qui, dès 1906, ont mis en évidence une des propriétés capitales de l'acétylcholine: elle abaisse fortement la pression artérielle.

Nous allons étudier successivement:

1° *Le phénomène général de cet abaissement de pression;*

2° *Les variations de la chute de la pression artérielle déterminée par l'acétylcholine, suivant la voie d'introduction du médicament;*

3° *Le mécanisme de la chute de la tension artérielle déterminée par l'acétylcholine.*

### I. — PHÉNOMÈNE GÉNÉRAL DE L'ABAISSEMENT DE PRESSION.

Lorsqu'on introduit par voie intra-veineuse, *chez le chien*, à des doses de 0,01, à 0,5 mmgr. par kgr., le chlorhydrate d'acétylcholine, on détermine une chute quasi immédiate de la pression artérielle.

Cet effet s'observe aux mêmes doses et dans les mêmes conditions *chez le lapin*, ainsi qu'en témoigne le tracé n° 2.

*Chez le chat*, des doses absolument infimes d'acétylcholine déterminent le même effet, puisque Dale, à la dose de deux millièmes de mmgr. détermine déjà une chute nette de la pression artérielle, et indique comme dose minima possible celle de un millième de mmgr. par kilogramme.

Lorsqu'on dépasse, *chez le lapin*, la dose de cinquante centièmes de mmgr., d'après E. Louis Backman, G. Edström, E. Grahs et G. Altgren, on détermine une chute mortelle de la pression artérielle. Ces auteurs se sont servi, dans leurs expériences, d'une acétylcholine fabriquée par une firme chimique suisse.

Dans nos propres expériences, en nous servant d'une acétylcholine « purissima » et fraîchement préparée, nous avons constaté qu'une dose de 20 à 30 centièmes de mmgr. par kgr., injectée en cinq secondes, par voie intra-veineuse, dans 2 cm<sup>3</sup> de sérum physiologique, détermine une chute mortelle de la pression artérielle chez le lapin. Les chiffres que nous publions sont donc nettement inférieurs à ceux des auteurs scandinaves.

EVOLUTION DE L'HYPOTENSION ACÉTYLCHOLINIQUE. — Si l'on se reporte à notre tracé n° 3, on constate que l'injection intra-veineuse d'acétylcholine ( 0 mgr., 5 par kgr., chez le chien, détermine, après un temps qui n'excède pas cinq secondes, une chute profonde de la pression artérielle qui tombe exactement à 0, puis qui se relève légèrement pendant trois secondes, et retombe encore à 0, à la septième et à la neuvième secondes, puis se relève progressivement jusqu'à atteindre environ la moitié de la pression artérielle primitive pendant 50 secondes environ, et diminue encore légèrement pour se maintenir très basse pendant environ douze à quinze secondes.

Pendant tout ce temps, on observe de très fortes dénivellations systo-diastoliques et un certain degré d'arythmie. Brusquement, vers deux minutes quinze secondes, le tracé reprend un allure régulière, montrant les oscillations du premier et du deuxième degré, et indiquant toujours une pression artérielle considérablement diminuée.

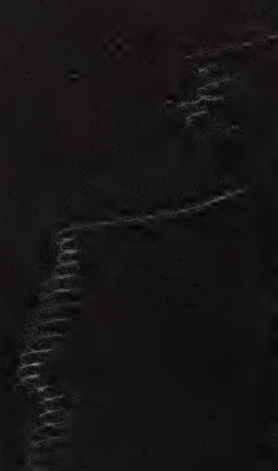
Comment interpréter un tel tracé?

L'unanimité des expérimentateurs est d'accord pour admettre que l'hypotension brutale ainsi déterminée par l'acétylcholine relève à la fois du ralentissement du cœur, qui peut aller jusqu'à l'arrêt temporaire de cet organe, et d'une vasodilatation intense.

Or, nous voyons sur le graphique ce phénomène capital, *c'est que l'action vaso-dilatatrice qui se traduit par un abaissement de la pression artérielle dure beaucoup plus longtemps que l'action sur le cœur.* Cette remarque sera confirmée, comme nous le verrons plus loin, lorsqu'on étudie comparativement l'effet hypotenseur de l'acétylcholine après injection sous-cutanée et injection intra-veineuse.



Injection intraveineuse d'Acétylcholine



La dose de 10 mg. est suffisante

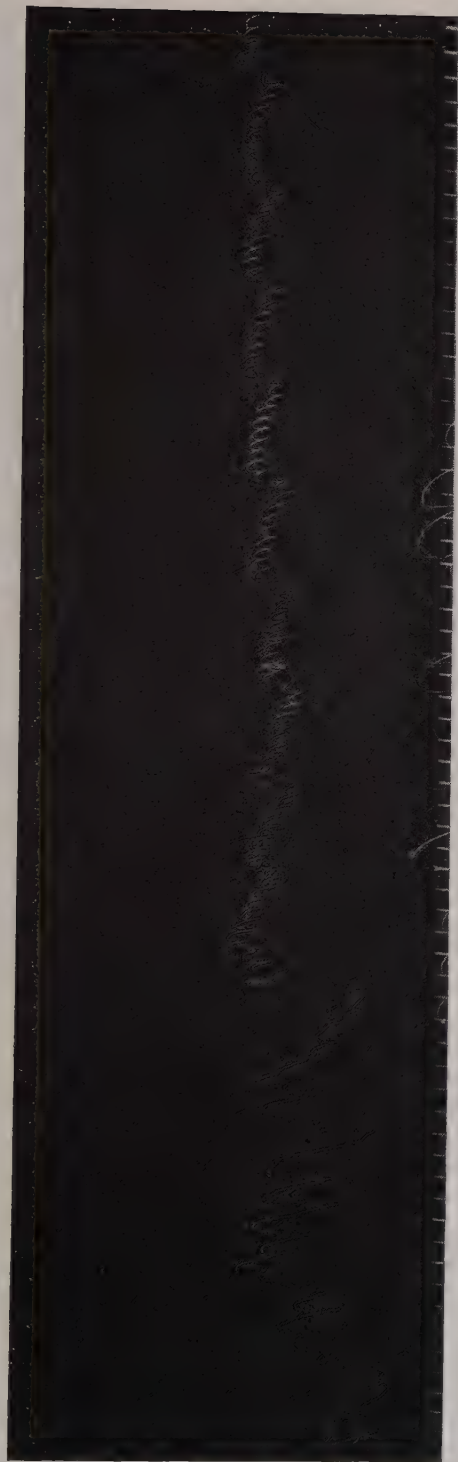


Fig. 3.

Injection intraveineuse, chez le chien, d'acétylcholine (0 mgr. par kg.).

Tracé de la pression artérielle :

De haut en bas :

- la chute brusque de la T. A. (effet vagal sur le cœur).
- la période « cardiaque » de l'hypotension.
- la fin de la période « cardiaque », à laquelle succède l'hypotension par vaso-dilatation.



L'injection d'acétylcholine ne détermine pas de tachysynéthie.

Sur le tracé n° 2, on constate que l'injection intra-veineuse répétée d'une dose suffisante pour abaisser de moitié la pression artérielle du lapin détermine chaque fois une réaction identique.

Ce résultat est entièrement conforme aux lois de A-J. Clark.

Un autre phénomène, absolument constant, mérite d'être signalé. Que ce soit chez le chien (tracé n° 3) ou chez le lapin, pendant la phase « cardiaque » de l'hypotension acétylcholinique, on remarque toujours *entre la quinzième et la quarantième seconde un relèvement léger* de la pression artérielle, qui est peut-être sous la dépendance d'une adrénalino-sécrétion déclanchée par l'hypotension, selon le mécanisme mis en évidence par Tournade et Chabrol.

## II. — VARIATIONS DE LA CHUTE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE DÉTERMINÉE PAR L'ACÉTYLCHOLINE SUIVANT LA VOIE D'INTRODUCTION DU MÉDICAMENT.

Le tracé n° 3, que nous venons de discuter, a été obtenu par inscription de la pression artérielle au manomètre de Ludwig, sur un chien de 15 kgr. (anesthésie à la chloralose), après injection intra-veineuse de 0 mmgr. 5 par kgr. d'acétylcholine.

Le tracé n° 4 (voir p. 36) a été obtenu sur un chien de même poids (également anesthésié à la chloralose) avec *une dose quarante fois plus forte d'acétylcholine*, c'est-à-dire 2 cgr. par kgr. injectés par voie sous-cutanée.

Comme on peut s'en rendre compte à la lecture de ce dernier tracé, on n'observe pas la chute brutale de la pression artérielle, si marquée après l'injection intra-veineuse. Ce que l'on constate, c'est une *chute progressive de la pression artérielle*.

Par conséquent, par une injection sous-cutanée, même avec une dose quarante fois supérieure à celle administrée par la voie intra-veineuse, on n'observe pas d'effets de l'acétylcholine sur le cœur; mais l'effet hypotenseur est toujours évident et, n'étant pas attribuable à l'action sur le cœur, il reste

dû à la vaso-dilatation périphérique. D'ailleurs Hunt, en 1919, a insisté sur ce fait que la vaso-dilatation périphérique est le phénomène qu'on obtient aux doses les plus faibles, tandis que l'action sur le cœur nécessite une dose assez importante d'acétylcholine.

### III. — MÉCANISME DE LA CHUTE DE LA TENSION ARTÉRIELLE DÉTERMINÉE PAR L'ACÉTYLCHOLINE.

Les remarques que nous venons de faire ont été amplifiées récemment par M. René Hazard et M. Fernand Mercier, lorsqu'ils ont étudié l'action vasculaire de l'acétylcholine chez le chien atropinisé.

Hunt avait montré qu'il existe un antagonisme « réciproque » entre l'atropine et l'acétylcholine, celle-ci pouvant, dans certaines conditions, même après l'atropine, produire une action hypotensive, ou un effet cardio-inhibiteur sur le cœur isolé.

René Hazard et Fernand Mercier ont étudié parallèlement chez le chien les modifications cardiaques et vasculaires produites par les différentes doses d'acétylcholine, après atropinisation. Ils ont constaté, qu'à la condition d'atteindre une dose suffisante d'acétylcholine chez l'animal atropinisé, on peut voir réapparaître la phase cardio-inhibitrice caractéristique de l'action de cette substance avant l'atropinisation. D'ailleurs, l'interprétation d'une telle expérience est délicate. Faut-il admettre que, bien que l'excitation électrique du vague reste, en raison de l'atropinisation, inefficace avant et après chaque injection d'acétylcholine, il y a un réveil temporaire de l'excitabilité des terminaisons du pneumogastrique au moment de l'injection d'acétylcholine? Cette hypothèse est en opposition avec la théorie de Barlow; d'après lui, l'action cardiaque, obtenue par la perfusion du cœur de grenouille avec un mélange en proportion convenable d'acétylcholine et d'atropine, résulterait d'un effet dépresseur de ce premier corps sur le myocarde. Comme le font remarquer Hazard et Mercier, cette interprétation ne peut être retenue. Dans leurs expériences, en effet, les contractions cardiaques, même après

un arrêt prolongé, déterminé par l'acétylcholine, peuvent s'amplifier et s'accélérer considérablement. D'autre part, l'hypothèse de Barlow ne peut pas expliquer que le ventricule conserve son amplitude normale alors que se montre un effet inotrope négatif sur l'oreillette. « Ce dernier phénomène, « disent Hazard et Mercier, comparable à celui qu'on obtient « par l'excitation électrique liminaire du bout périphérique « du vague, permet de penser qu'au moment où il se pro- « duit, tout se passe comme si l'acétylcholine avait temporei- « rement débloqué les terminaisons du pneumogastrique « paralysé par l'atropine ».

\*  
\*\*

Nous pouvons donc *conclure*:

a) L'acétylcholine est un des plus puissants hypotenseurs connus;

b) Il y a, dans l'hypotension, un *facteur cardiaque*, transitoire, très important après injection intra-veineuse, et un *facteur vasculaire*, par vaso-dilatation périphérique, prolongé, prédominant après injection sous-cutanée.

C'est cette action vaso-dilatatrice que nous allons maintenant exposer.

### III. — ACTION VASO-DILATATRICE DE L'ACÉTYLCHOLINE

#### A. — LOCALISATION ANATOMIQUE DE LA VASO-DILATATION ACÉTYLCHOLINIQUE.

L'action dilatatrice de l'acétylcholine sur les vaisseaux périphériques s'observe aux doses les plus faibles.

*Les doses infimes* de l'ordre de  $4 \times 10^{-6}$  mmgr. par kgr., en injection intra-veineuse, entraînent déjà chez l'animal une hypotension par ce mécanisme, sans agir en même temps sur le cœur (Hunt et Taveau, A-J. Clarke).

En 1918, Hunt avait, en effet, insisté sur ce fait: l'effet de vaso-dilatation périphérique est celui qu'on obtient aux doses les plus faibles.

D'après les recherches de cet auteur, vérifiées et étendues par Dale et Richards, et que nos travaux confirment entièrement, l'acétylcholine détermine une dilatation artériolaire surtout au niveau des *membres*, alors qu'elle est relativement faible dans la zone splanchnique, contrairement à ce qu'on obtient par les nitrites.

Elle détermine également une légère vaso-dilatation rénale (Raymond-Hamet). Elle n'amène pas de vaso-dilatation pulmonaire.

Dans cette action dépressive sur la pression artérielle par dilatation des artéioles, l'acétylcholine est *antagoniste de l'adrénaline*, dont elle annihile les effets. Par contre, l'atropine, à certaines doses, empêche l'action dépressive de l'acétylcholine sur la pression artérielle, en s'opposant à cet effet artériolo-dilatateur.

Cette action sur les petits vaisseaux s'observe même dans les perfusions d'organes, puisque Hunt a montré que l'acétylcholine avait une action antagoniste de celle de l'adrénaline sur la circulation du rein. Fait curieux, O. Voss a tout récemment publié que l'effet vaso-dilatateur de l'acétylcholine est plus marqué lorsqu'il y a un excès de potassium dans les humeurs; qu'un excès de calcium pourrait, par

contre, inverser son action. Nous renvoyons, pour l'opinion contraire, aux travaux de A.-J. Clarke.

*Ce qui fait tout l'intérêt physiologique de cette vasodilatation acétylcholinique, c'est qu'elle porte d'une façon absolument spécifique sur l'artériole et qu'au niveau du capillaire, au contraire, elle détermine plutôt une légère constriction.* Ces faits résultent des expériences admirablement conduites de Dale et Richards, d'une part, de Krogh, d'autre part.

Nous renvoyons, au chapitre de l'Etude physiologique de l'acétylcholine sur l'homme, la démonstration de cette spécificité d'action vasculaire de l'acétylcholine, que nous avons donnée en collaboration avec M. le Professeur Maurice Villaret et Mme Schiff-Wertheimer.

*L'action constrictrice sur les capillaires* peut parfois être observée d'une façon très nette lorsqu'on introduit chez le chien, par voie sous-cutanée, des doses très élevées d'acétylcholine de l'ordre de 5 cgr. par kilogramme.

Dans ces conditions, on observe une décoloration de la muqueuse buccale qui peut présenter une blancheur analogue à celle que, par un autre mécanisme, détermine l'application locale d'adrénaline.

Dans leurs expériences, inspirées par nos recherches poursuivies en collaboration avec M. le Professeur Maurice Villaret et Mme Schiff-Wertheimer, Max Courland et Marcel Kahane, en injectant l'acétylcholine par voie sous-conjonctivale chez le lapin, ont constaté une vasodilatation de la *conjonctive* et une injection marquée des veines épisclérales. De plus, en examinant sur le lapin albinos le réseau vasculaire de la *choroïde*, ils ont constaté que celle-ci présente une vasodilatation intense, cette dernière apparaissant et disparaissant avec celle de la rétine, ce qui ne saurait surprendre si nous nous rappelons les rapports embryologiques entre ces deux membranes de l'œil.

Enfin, ces auteurs ont confirmé intégralement, sur l'animal, ce que nous avons observé sur *l'artère rétinienne* de l'homme, expérience que nous exposerons plus loin.

On sait le parti que nous avons tiré en clinique de ces constatations physiologiques.

B. — MÉCANISME DE L'EFFET VASO-DILATATEUR  
DE L'ACÉTYLCHOLINE.

Dans leur mémoire fondamental de 1918, Dale et Richards ont fait une étude physiologique extrêmement fouillée du mécanisme vaso-dilatateur de l'acétylcholine, en le comparant principalement à celui de l'histamine, de l'adrénaline (qui, comme on le sait, donne de la vaso-dilatation dans certaines conditions) et des nitrites.

Ces auteurs ont constaté que *l'action vaso-dilatatrice* de l'histamine, de l'adrénaline et de l'acétylcholine ne porte que sur les vaisseaux périphériques et *qu'elle est indépendante de l'intégrité des connexions nerveuses*. Bien au contraire, les vaisseaux sont rendus sensibles à l'action de ces poisons par la dégénérescence complète de leurs filets vaso-moteurs.

Ce qui est très *spécial à l'acétylcholine, c'est que son action vaso-dilatatrice dépend en partie de l'état du tonus artériolaire*: « Les faits observés, disent Dale et Richards, sont « entièrement compatibles avec l'opinion que l'action dilatatrice de l'acétylcholine est due à l'inhibition du tonus du « muscle artériel. Quand ce tonus est déjà relâché, comme « cela résulte du stimulus vaso-dilatateur qui suit la section « des nerfs, l'acétylcholine produit une dilatation moins « grande ».

De plus, *l'effet dilatateur de l'acétylcholine est beaucoup plus régulier* que celui de toutes les autres substances connues. Ainsi, pour l'histamine, par exemple, son action dilatatrice ne peut être démontrée, sur les artérioles des organes perfusés, que si le liquide de perfusion contient des globules rouges et une petite quantité d'adrénaline. Au contraire, l'acétylcholine détermine la dilatation des artères des organes perfusés ou même des artères isolées, lorsqu'on l'ajoute au liquide de Ringer-Loke, sans autre condition spéciale.

J. Clarke vient de montrer tout récemment qu'il existe une relation précise entre la quantité d'acétylcholine injectée sur l'animal vivant et l'abaissement de la pression artérielle, en dehors de toute action cardiaque.

Cet auteur a vérifié comme nous que des doses extrêmement faibles, de l'ordre de  $4 \times 10^{-6}$  mmgr. par kgr., déterminent une chute mesurable de la pression artérielle.

Dans le tableau suivant, l'éminent physiologiste montre le rapport mathématique qui existe entre la quantité d'acétylcholine injectée et la chute de la pression sanguine.

| DOSE<br>en mmgr<br>PAR KILOGR. $\times 10^{-6}$ | PRESSION ARTÉRIELLE<br>en mm. Hg. |       | POURCENTAGE<br>de la réduction<br>de<br>PRESSION ARTÉRIELLE |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------|
|                                                 | AVANT                             | APRÈS |                                                             |
| 1,4                                             | 70                                | 70    | 0                                                           |
| 4 25                                            | 72                                | 65    | 10                                                          |
| 14                                              | 75.6                              | 59    | 21,5                                                        |
| 42,5                                            | 77                                | 55    | 29                                                          |
| 140                                             | 74                                | 50    | 32,5                                                        |
| 425                                             | 68                                | 46    | 32 5                                                        |
| 1.400                                           | 60                                | 42    | 30                                                          |
| 4.250                                           | 54                                | 38    | 30                                                          |
| 14.000                                          | 52                                | 32    | 38,5                                                        |
| 42.500                                          | 59                                | 32    | 46                                                          |
| 140.000                                         | 50                                | 22    | 56                                                          |
| 425 000                                         | 41                                | 16    | 61                                                          |
| 1.200 000                                       | 36                                | 16    | 56                                                          |
| 4.250 000                                       | 32                                | 16    | 50                                                          |

#### EN CONCLUSION:

1° *Par voie intra-veineuse, l'acétylcholine est un des plus puissants vaso-dilatateurs connus.*

2° *Par voie sous-cutanée, l'effet vaso-dilatateur prime tous les autres.*

3° *La vaso-dilatation acétylcholinique porte spécifiquement et uniquement sur l'artériole.*

## SUR LES PHÉNOMÈNES VASO-MOTEURS ACCESSOIRES CONSÉCUTIFS A L'INJECTION SOUS-CUTANÉE D'ACÉTYLCHOLINE

Nous avons déjà signalé, à la suite de l'injection intra-veineuse d'acétylcholine, le relèvement passager de la pression artérielle qui suit la chute brutale de la tension du sang dans les artères. Nous avons attribué ce phénomène à une adrénalino-sécrétion secondaire.

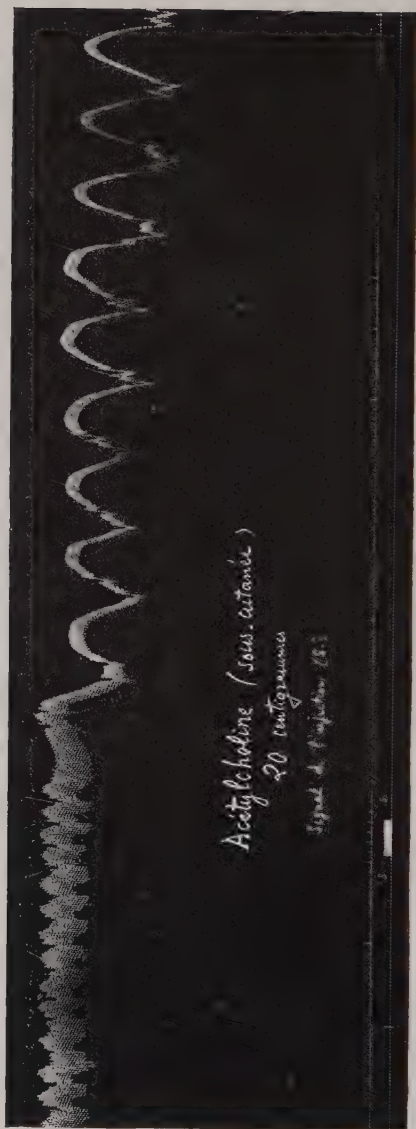
On sait, en effet, depuis les belles recherches de Tournade et Chabrol, sur l'adrénalino-sécrétion, étudiée à l'aide de l'anastomose surrénalo-jugulaire, que toute hypotension détermine la sécrétion de l'adrénaline.

En étudiant, chez le chien, les effets de l'injection sous-cutanée d'assez fortes doses d'acétylcholine, il nous a été donné d'observer des phénomènes vaso-moteurs qu'il est bien difficile de mettre sur le compte d'une sécrétion de la surrénale, étant donné qu'il s'agit d'un phénomène d'allure rythmique, et que tout se passe comme s'il y avait, pendant un certain temps, une perturbation profonde de l'équilibre vaso-moteur. Voici comment l'expérience peut être réalisée (fig. 4) :

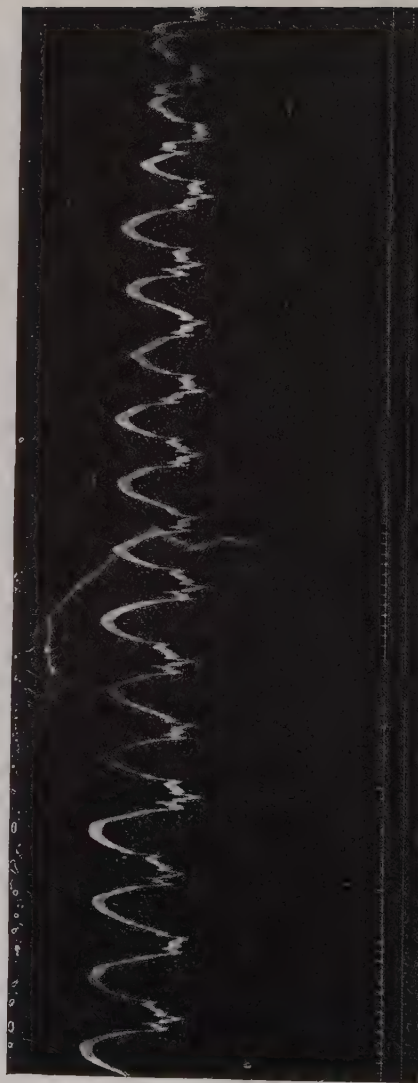
Sur un chien de 10 kgr., on injecte, par voie sous-cutanée, 0 gr. 20 d'acétylcholine, soit 0 gr. 02 par kgr.. Presque aussitôt, comme le montre le tracé que nous reproduisons, on constate une chute de la pression artérielle, puis celle-ci se relève, redescend à nouveau, se relève ensuite et décrit ainsi une série d'oscillations extrêmement curieuses. Comme la respiration se marque très nettement sur le tracé de la pression artérielle chez le chien, il est facile de se rendre compte, bien que nous n'ayons pas fait l'enregistrement pneumographique, que ces oscillations vaso-motrices n'ont aucun rapport avec les phénomènes respiratoires, d'autant plus que ces phénomènes sont réduits au minimum après injection sous-cutanée. Le phénomène est d'ailleurs purement transitoire : il ne dure que quelques minutes, comme on peut s'en rendre compte en regardant notre tracé, où les temps sont marqués de trois secondes en trois secondes. Après quelques minutes, la tension artérielle se stabilise à un niveau beaucoup plus bas que la pression initiale et reste ainsi très basse pendant toute la durée de l'enregistrement qui a été d'une demi-heure.



A



B



C



D



FIG. 4.

Effets de l'injection sous-cutanée d'une forte dose d'acétylcholine chez le chien.

(Le tracé a été pris sans interruption et coupé en quatre parties (A, B, C, D) pour la reproduction photographique.)



Comment donc interpréter ces oscillations vaso-motrices?

On pourrait peut-être les attribuer à une adrénalino-sécrétion, bien que nous n'en puissions pas encore donner une preuve définitive. Les phénomènes se passeraient de la façon suivante :

L'hypotension déclenchée par l'acétylcholine entraînerait l'adrénalino-sécrétion, d'où relèvement de la pression artérielle. Ce relèvement ferait cesser la sécrétion de la surrénale, d'où nouvelle hypotension. Cette rechute de la pression artérielle entraînerait une nouvelle décharge d'adrénaline et ainsi de suite. Au bout d'un certain temps, le phénomène cesserait, d'une part, parce que l'hypotension se stabilise à un niveau relativement élevé, et, d'autre part, parce que la surrénale épuise assez rapidement sa sécrétion, comme on peut s'en rendre compte en étudiant, par l'anastomose surrénalo-jugulaire, l'effet d'injections répétées de nicotine.

#### ÉTUDE DIRECTE DE L'ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR LES VAISSEAUX PÉRIPHÉRIQUES

Tout récemment, M. le Professeur Franck Soler et J.-E. Carulla, reprenant les expériences que nous avons publiées en collaboration avec M. le Professeur Maurice Villaret, ont confirmé intégralement l'effet de vaso-dilatation périphérique de l'acétylcholine. Ces auteurs ont employé deux techniques extrêmement ingénieuses.

La première technique consiste à faire une double kymographie de l'artère carotide. On met une canule dans le bout central du vaisseau et une autre dans le bout périphérique. Il est évident que la canule dirigée vers le bout central donne la pression artérielle qui résulte à la fois du travail du cœur et de l'élasticité des artères, et que la canule dirigée vers le bout périphérique transmet la pression qui règne dans les collatérales artériolaires. Dans ces conditions, le double enregistrement a permis au professeur Soler et à son collaborateur de constater que la pression récurrente, traduisant l'état de distension des vaisseaux périphériques, descend davantage après injection sous-cutanée d'acétylcholine que la pression

centrale. Cette expérience très élégante montre l'importance de la vaso-dilatation périphérique dans l'hypotension acétylcholinique.

L'effet vaso-dilatateur périphérique de l'acétylcholine a été encore montré, par Frank Soler, à l'aide d'une autre technique. Il perfuse une artère crurale par une solution isotonique et isothermique, et il recueille le liquide qui s'écoule goutte à goutte par la veine crurale. Si, au liquide de perfusion, il ajoute de l'acétylcholine, l'écoulement s'accroît considérablement. On peut même obtenir l'effet directement sur l'animal vivant, en injectant l'acétylcholine dans le courant circulatoire de l'artère crurale. On voit immédiatement augmenter le débit de la veine homologue.

#### IV. — ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR LE CŒUR

##### A. — L'EFFET « VAGAL » DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR LE CŒUR.

*L'action de l'acétylcholine sur le cœur se rattache à des problèmes physiologiques du plus haut intérêt, puisqu'elle est liée à des questions aussi discutées que celles du transport humoral de l'excitation nerveuse, du rôle de l'élément nerveux et de l'élément musculaire dans le fonctionnement cardiaque, du mode d'action du pneumogastrique sur le cœur.*

Dès 1915, Hunt et Taveau avaient montré que l'acétylcholine a une action *inotrope* et *chronotrope négative*, effet extrêmement semblable à celui qu'on obtient par excitation faradique du vague.

Si l'on se reporte au tracé n° 3, que nous publions, on constate que l'acétylcholine détermine sur le cœur un effet absolument semblable à celui qu'on obtient lorsque, dans des expériences classiques de physiologie, on excite le bout périphérique du pneumogastrique.

Avant d'exposer l'action *bathmotrope* de l'acétylcholine, qu'il nous soit permis de rappeler rapidement comment Henri Frédéricq a été amené à envisager l'*existence* du transport humoral de l'action bathmotrope du vague chez la grenouille.

Henri Frédéricq a d'abord tenté de préciser le sens de l'action bathmotrope du pneumogastrique. Les résultats obtenus antérieurement par divers auteurs, sur le sens de l'excitabilité du myocarde pendant la faradisation du vague, n'étaient pas concordants. Pour pouvoir préciser les résultats, H. Frédéricq n'hésita pas à abandonner la méthode d'analyse de l'excitabilité par la mesure du seuil d'excitation. En suivant les techniques proposées par Lapicque, il se servit de la chronaxie pour approfondir l'analyse de l'excitabilité. Ses recherches ont été d'ailleurs confirmées par Lapicque et C. Weil: ces auteurs, comme Frédéricq, ont trouvé que la faradisation du pneumogastrique modifie beaucoup l'excitabilité du cœur, en diminuant sa chronaxie.

Par la suite, il était nécessaire de montrer que cette action bathmotrope peut être transmise par les humeurs. Pour mettre en évidence ce transport humoral, H. Frédéricq s'est servi de deux groupes d'expériences :

A. — Il utilise deux grenouilles à système nerveux central détruit. Dans la veine cave inférieure de la première, on introduit une canule de verre qui ramène au cœur le liquide de Ringer sous une pression modérée; l'une des crosses aortiques étant liée, ce liquide s'écoule par l'autre crosse et est ensuite conduit à la veine cave inférieure d'une autre grenouille, placée au-dessous de la première.

Le liquide venant du premier animal irrigue donc les cavités cardiaques du deuxième. Il est alors facile de déterminer la chronaxie du cœur du deuxième animal, soit pendant la faradisation du vague du premier, soit pendant les périodes de repos comprises entre les excitations successives.

B. — D'autres expériences ont été faites également sur la grenouille à système nerveux central détruit, et sur la tortue. Le cœur laissé en place est irrigué par le Ringer introduit dans la veine cave inférieure. On fait passer quatre ou cinq fois le liquide, en un quart-d'heure, pendant lequel le pneumogastrique est laissé au repos. Puis on fait passer une autre portion de liquide de Ringer, pendant qu'on produit la faradisation intermittente du pneumogastrique. Le premier liquide constitue le liquide de repos, le deuxième, le liquide vagal.

Il est facile d'étudier les propriétés physiologiques de ces deux liquides en se servant, comme test, du cœur isolé d'un deuxième animal de même espèce. On le suspend à un petit crochet d'argent qui sert d'électrode négative, et on l'immerge successivement dans le liquide de repos, puis dans le liquide vagal, ces liquides étant placés dans un petit cristalliseur où se trouve l'électrode positive. Il est facile, dans ces conditions, de déterminer la chronaxie, quand le cœur baigne dans le liquide de repos, puis quand il baigne dans le liquide vagal.

Les expériences ont été régulièrement positives: le cœur placé dans le liquide vagal montre régulièrement une diminution de sa chronaxie.

L'action bathmotrope du pneumogastrique s'exerce donc, comme la chronotrope, l'inotrope et la dromotrope, par l'intermédiaire d'un mécanisme humoral et elle peut être transportée d'une préparation à l'autre.

Ces expériences ont amené Henri Frédéricq, d'une part, Witanowski, de l'autre, à rechercher quelle est la substance qui est ainsi capable de déterminer sur le cœur une action bathmotrope par l'intermédiaire d'un mécanisme humoral.

Witanowski, sous la direction de Loewi, a été porté à admettre que la substance s'apparente à la choline; il a soupçonné que cette substance pouvait être la neurine, car, en acétylant les liquides de perfusion du cœur contenant la substance vagale, il n'avait pas observé une augmentation de leur activité. Cette dernière expérience de Witanowski est extrêmement critiquable, si l'on veut bien se reporter à notre étude chimique où nous montrons la difficulté d'obtenir un bon rendement par une acétylation directe de la choline en quantités aussi faibles. Aussi, Henri Frédéricq a repris cette étude en se servant directement de l'acétylcholine.

Ayant démontré que la faradisation du pneumogastrique diminue la chronaxie des extrasystoles provoquées du ventricule, et qu'il y a tout lieu de croire que cette action s'exerce par l'intermédiaire d'un mécanisme humoral, il s'est demandé si les poisons qui sont connus comme des modificateurs du rythme cardiaque n'agissent pas d'une façon systématique sur l'excitabilité du myocarde. S'il est vrai que les nerfs du cœur modifient l'excitabilité par la libération de substances nouvelles à action bathmotropique, dont on note l'apparition dans le liquide de circulation artificielle, on peut escompter une action analogue des poisons cardiaques usuels: l'administration de poisons vagomimétiques doit raccourcir la chronaxie du cœur: c'est, effectivement, ce que l'expérience vient confirmer.

Voici le résultat de deux expériences faites sur le cœur de la grenouille brune.

| NUMERO<br>de<br>L'EXPÉ-<br>RIENCE | CHLORHYDRATE<br>D'ACÉTYLCHOLINE<br><br>à 1 p. 100 | CŒUR DANS RINGER           |               |                | CŒUR DANS RINGER           |               |                |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------|---------------|----------------|----------------------------|---------------|----------------|
|                                   |                                                   | PER                        |               |                | ACÉTYLCHOLINE              |               |                |
|                                   |                                                   | Contractions<br>par minute | Rhéo-<br>base | Chro-<br>naxie | Contractions<br>par minute | Rhéo-<br>base | Chro-<br>naxie |
| 15                                | id.                                               | 30                         | 4,6           | 3              | 0                          | 4,1           | 2              |
| 16                                | id.                                               | 24                         | 2,5           | 5              | 0                          | 0,6           | 2              |

L'acétylcholine détermine donc le même abaissement de la chronaxie ventriculaire que l'excitation du pneumogastrique.

Voilà qui éclaire d'un jour singulièrement intéressant le mode d'action de cette substance.

Ces recherches reçoivent une confirmation indirecte du fait que *l'effet vagal des éthers de la choline sur le cœur est empêché à la fois par l'atropine et l'adrénaline*. M. le Professeur H. Roger s'est servi de cette dernière propriété pour éliminer l'effet hypotenseur de la choline dans ses études sur les extraits d'organes et, nous-même, avons employé cette méthode dans les études que nous avons exposées dans notre récente Thèse de Médecine sur les « Fonctions internes du rein ».

On conçoit donc que Witanowski se soit servi de cette substance pour *départager ce qui revient à l'élément nerveux et à l'élément musculaire dans le fonctionnement cardiaque*.

Pierre Rijlant, dans ses études sur l'automatisme et la conduction dans le cœur, a étudié les effets de l'acétylcholine comparés à ceux de l'excitation du pneumogastrique sur *la conduction ventriculaire*.

F.-M. Smith, G.-H. Miller et V.-C. Gabor, d'un côté, Sumbal, de l'autre, ont recherché l'action de cette substance sur les *artères coronaires*, en particulier sur les préparations classiques du cœur de tortue et du cœur de lapin.

Enfin Karl Junkman a poursuivi des études extrêmement intéressantes sur l'effet de l'acétylcholine sur les ventricules isolés.

B. — MÉCANISME INTIME DE L'ACTION DE  
L'ACÉTYLCHOLINE SUR LE CŒUR.

Dans sa leçon inaugurale à la Faculté de Médecine, M. le Professeur M. Tiffeneau a tenu à attirer l'attention sur les admirables travaux de A.-J. Clarke, relatifs à l'action de l'acétylcholine sur le cœur.

L'éminent Professeur à la Faculté d'Edimbourg a montré, en effet, qu'aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, les effets de l'acétylcholine sur le cœur répondaient à des lois extrêmement précises, dont il a même pu donner une formule mathématique.

Nous ne ferons que résumer ici les conclusions de cet auteur, qui ont été depuis confirmées par une méthode toute différente par R.-P. Cook.

Dans une première partie de recherches, A.-J. Clarke a étudié le rapport qui existe entre la concentration de l'acétylcholine dans le milieu où baigne un cœur de grenouille et la réponse de ce cœur à l'excitation acétylcholinique.

Il a constaté que la destruction de l'acétylcholine par le cœur ressemble très exactement à celle d'une action diastatique, qu'elle est régie par la loi de masse, et que la relation qui existe entre la quantité détruite, dans l'unité de temps, par l'unité de poids de tissu cardiaque (X), d'une part, et, d'autre part, la concentration en acétylcholine (c) est donnée par la formule:

$$K \times C^{1/n} = X$$

Plus récemment, l'auteur a même pu montrer qu'il existe une formule plus précise qui explique, non pas seulement la destruction de l'acétylcholine lors de son action sur le cœur, suivant la loi de masse, mais qui fait prévoir les effets d'une dose déterminée de cette substance. Cette formule est:

$$K \times X = \frac{Y}{A - Y}$$

dans laquelle:

X = concentration en acétylcholine;

Y = action de l'acétylcholine;

A = maximum d'action produit par les plus fortes concentrations.

Cette équation s'est vérifiée pour des différences de concentration aussi grandes que celles qui séparent une solution  $10^{-3}$  moléculaire d'acétylcholine d'une solution  $10^{-8}$  moléculaire.

Dans une troisième série d'expériences poursuivies non plus sur le cœur isolé mais sur le chat vivant, en introduisant le poison par voie intra-veineuse, à une vitesse contante, dans la même quantité de solution, la même loi a pu être vérifiée.

La démonstration expérimentale en est donnée dans le tableau suivant, où sont consignées les variations du rythme cardiaque, sous l'influence de l'injection d'acétylcholine. Dans l'établissement des calculs, on a admis :

$$K = 50$$

$$A = 90 \%$$

|                                                                        |       |     |      |     |      |     |     |       |       |
|------------------------------------------------------------------------|-------|-----|------|-----|------|-----|-----|-------|-------|
| Dose en mmgr par kilog.<br>$\times 10^{-3}$ .....                      | 0,425 | 1,4 | 2,25 | 44  | 42,5 | 140 | 425 | 1 280 | 4.350 |
| Rythme avant l'injection...                                            | 214   | 220 | 215  | 220 | 214  | 210 | 225 | 205   | 205   |
| Rythme minimum après<br>l'injection .....                              | 214   | 208 | 190  | 126 | 93   | 40  | 10  | 10    | 10    |
| <i>Réduction du rythme exprimée en pourcentage du rythme initial :</i> |       |     |      |     |      |     |     |       |       |
| a) observée.....                                                       | 0     | 5,5 | 12   | 43  | 56   | 81  | 95  | 95    | 95    |
| b) calculée .....                                                      | 2     | 6,2 | 12,6 | 39  | 64,5 | 83  | 91  | 94    | 95    |

Les expériences de A.-J. Clarke ont été récemment reprises et vérifiées par R.-P. Cook, suivant une technique tout à fait différente.

Cet auteur a remarqué que le bleu de méthylène est antagoniste de l'action de l'acétylcholine, et que cet antagonisme se fait suivant une relation mathématiquement définie, de telle sorte que les effets produits par l'acétylcholine, en présence du bleu de méthylène, restent constants, à condition que le rapport :

$$\left( \frac{\text{concentration d'acétylcholine}}{\text{concentration de bleu de méthylène}} \right) \text{ xN soit respecté.}$$

La valeur calculée pour N est l'unité ou un chiffre très voisin.

Ces expériences viennent donc confirmer entièrement la

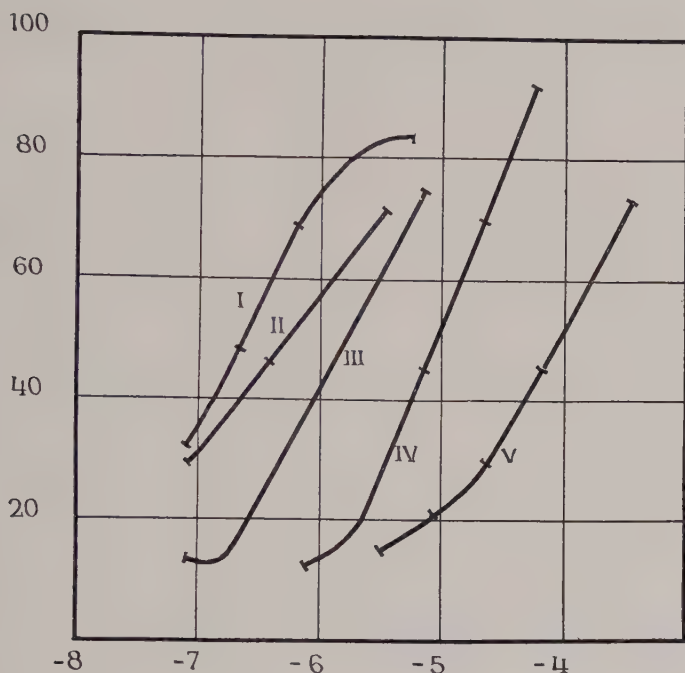


Fig. 5. — Antagonisme de l'acétylcholine et du bleu de méthylène.

Action de l'acétylcholine : (I) en l'absence du bleu de méthylène ; (II) en présence du bleu de méthylène  $6 \times 10^{-7}$  normal ; (III) en présence du bleu de méthylène  $3 \times 10^{-6}$  normal ; (IV) en présence du bleu de méthylène  $6 \times 10^{-6}$  normal ; (V) en présence du bleu de méthylène  $3 \times 10^{-5}$  normal.

Ordonnées : pourcentage de réduction dans la réponse du cœur.  
Abcisses : log. de la concentration moléculaire de l'acétylcholine.

loi d'action de masse que A.-J. Clarke a établie relativement aux effets de l'acétylcholine sur l'activité cardiaque.

Nous rapportons, ci-contre, les courbes très démonstratives de R.-P. Cook (fig. 5 et 6).

EN CONCLUSION:

1° *L'acétylcholine a, sur le cœur, une action très semblable à celle que produit l'excitation du pneumogastrique;*

2° *Les effets intenses de cette substance sur l'activité cardiaque ne s'observent, sur l'animal vivant, que pour des doses assez importantes, injectées par voie intra-veineuse, ou pour des doses massives, par voie sous-cutanée.*

COMPARAISON DES EFFETS CARDIAQUES DE L'EXCITATION  
DU PNEUMOGASTRIQUE ET DE L'INJECTION D'ACÉTYLCHOLINE

L'étude comparée des effets cardiaques de l'excitation faradique du vague prolongée pendant très longtemps, et de l'injection d'acétylcholine, a été reprise récemment par Raymond Hamet.

Dès 1889, Laulanié avait fait la constatation suivante: lorsque l'excitation électrique est maintenue sur le nerf vague, après le retour des battements du cœur, on constate sur certains sujets des variations dans le rythme qui subit des accélérations périodiques séparées par de longs intervalles de ralentissement. Cette sorte de lutte entre les innervations antagonistes du cœur peut durer pendant fort longtemps. « Je l'ai vue, ajoute Laulanié, se poursuivre une fois pendant trente-quatre à trente-cinq minutes ». Ce phénomène avait été retrouvé par T. Hough et a été vérifié très complètement par Raymond Hamet.

Ce dernier auteur a repris l'étude de ce phénomène en utilisant, non plus l'excitation prolongée du vague, mais l'injection d'acétylcholine. Il signale que Reid Hunt et O.-W Barlow avaient reproduit deux tracés d'enregistrement des contractions du cœur de grenouille, dont l'acétylcholine avait provoqué, non point l'arrêt prolongé, mais des pauses successives, séparées par des groupes de contractions d'une hauteur et d'une fréquence inférieures à ce qu'elles étaient avant l'addition du toxique. .

En employant des doses assez fortes d'acétylcholine, Raymond Hamet a pu vérifier que ce corps provoquait des modi-

fications des contractions cardiaques, analogues à celles qu'on obtient en excitant longtemps le bout périphérique du vague. « La hauteur des systoles auriculaires diminue rapidement, jusqu'à ne plus être qu'à peine perceptible; elle reste alors étale pendant plusieurs secondes, après quoi, augmentant progressivement, elle redevient telle qu'elle était avant qu'on

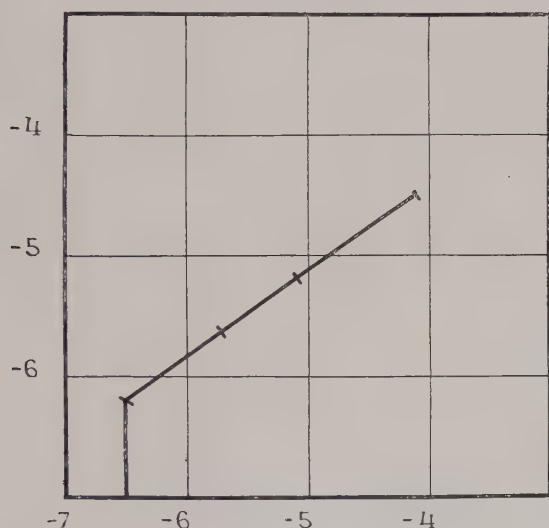


Fig. 6. — Quantités d'acétylcholine nécessaires pour produire une réduction de 50 % dans la réponse du cœur.

Ordonnées : log. concentration moléculaire du bleu de méthylène.

Abcisses : log. concentration moléculaire de l'acétylcholine.

ait injecté l'acétylcholine. Puis, de nouveau, elle diminue, mais plus lentement que la première fois, jusqu'à ne plus être alors qu'à peine susceptible d'être enregistrée, puis elle reste étale, mais moins longtemps que précédemment; enfin, elle recommence à augmenter et redevient finalement telle qu'elle était avant l'administration du toxique. La fréquence et la hauteur des contractions auriculaires varient parallèlement,

c'est-à-dire qu'elles diminuent ensemble et augmentent en même temps; mais les modifications du rythme sont considérablement moins accusées que celles de la hauteur. Quant aux systoles ventriculaires, leur hauteur et leur fréquence diminuent et augmentent parallèlement à celles des contractions auriculaires; mais leur hauteur diminue considérablement moins que celles des systoles de l'oreillette. »

Si nous rapprochons les constatations de Raymond Hamet, et les phénomènes observés après injection sous-cutanée d'acétylcholine, nous retrouvons ce même aspect rythmique, qui nous a si fort intrigué lorsque nous avons examiné, pour la première fois, les tracés obtenus après injection de doses fortes d'acétylcholine, par voie sous-cutanée, chez le chien.

M. Bailliart a également signalé oralement, à la Société d'Ophthalmologie, que l'on observe parfois de petites alternatives de contraction et de dilatation de l'artère rétinienne, constatables à l'ophtalmoscope, avant la dilatation permanente de cette artère qui suit l'injection sous-cutanée d'acétylcholine chez l'homme.

L'ensemble de ces phénomènes rythmiques nous semble être dû à une sécrétion périodique d'adrénaline, comme nous l'avons expliqué précédemment. Un autre phénomène peut recevoir la même explication: c'est la reviviscence momentanée du cœur après arrêt prolongé, lors de l'injection d'une dose mortelle d'acétylcholine: nous allons rapporter rapidement, à ce sujet, les premiers résultats des expériences électro-cardiographiques que nous poursuivons avec MM. Paul Boyer et Robert Lévy.

#### RECHERCHES ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUES

En collaboration avec M. Paul Boyer et M. Robert Lévy, nous poursuivons, dans le laboratoire de M. Tiffeneau, des recherches électrocardiographiques sur l'action de l'acétylcholine sur le cœur. Pour des raisons faciles à comprendre, nous ne désirons pas faire ici état de ces recherches, nous réservant de les publier ultérieurement avec nos collaborateurs. Qu'il nous suffise simplement de mentionner que l'in-

jection intra-veineuse, chez le chien, d'une dose non mortelle d'acétylcholine, détermine des effets cardiaques absolument analogues à ceux réalisés par l'excitation faradique du pneumogastrique, en ce qui concerne le tracé électrocardiographique. Nous reviendrons ultérieurement sur ce point.

Mais ce que nous voudrions noter, dès maintenant (pour les rapprocher des constatations déjà mentionnées), c'est le résultat de l'injection d'une dose mortelle d'acétylcholine, au point de vue électrocardiographique. Si, en effet, on injecte sur un chien de 18 kgr. une dose de 1 kgr. d'acétylcholine, par voie intra-veineuse, on observe un arrêt brusque du cœur, bientôt suivi de quelques pulsations absolument atypiques, dans lesquelles notamment manque complètement le soulèvement auriculaire.

Puis, peu à peu, on voit se rétablir un rythme curieux, présentant des complexes plus ou moins modifiés et qui, à un certain moment, semblent se rapprocher beaucoup d'un complexe normal. Secondairement, enfin, on assiste à la fibrillation ventriculaire, puis à la mort du cœur. Nous ne désirons pas donner ici de plus amples détails à ce propos. Nous nous bornons à mentionner le fait simplement pour le rapprocher des données fournies par les tracés artériels et cardiaques. Il est incontestable que l'injection d'acétylcholine détermine dans l'organisme des phénomènes de compensation qui se traduisent de multiples façons et qui affectent parfois une allure rythmique tout à fait particulière.

## V. — ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR LE NERF PNEUMOGASTRIQUE

Lorsqu'on injecte, par voie intra-veineuse, l'acétylcholine chez l'animal, on constate une excitation intense du parasymphatique qui se révèle, outre la *bradycardie* et la *chute de tension artérielle*, par une *salivation extrêmement marquée*.

Les recherches que M. le Professeur Maurice Villaret, Maurice Bariéty et nous-même avons poursuivies, en 1926, nous ont montré de plus que cet effet excitant du pneumogastrique n'intéressait que les terminaisons motrices du nerf et ne touchait en rien aux fibres centripètes. Autrement dit, l'injection d'acétylcholine chez l'animal laisse intacte la conduction sensitive du vague.

De plus, nos expériences ont montré que, lorsque l'excitation du pneumogastrique par l'acétylcholine n'est pas complète, le nerf reste encore excitable par le courant faradique.

Voici le détail de nos expériences :

Nous avons opéré sur le lapin. Le pneumogastrique a été excité à l'aide de l'excitateur de Dubois-Raymond, après dénudation préalable dans la région cervicale. Les variations de la tension artérielle ont été inscrites au moyen d'une sonde introduite dans la carotide.

Voici les résultats expérimentaux que nous avons obtenus :

### I. — SECTION DU PNEUMOGASTRIQUE DROIT ET CONSERVATION DU PNEUMOGASTRIQUE GAUCHE.

1° *L'excitation forte du bout central du X provoque une élévation de la tension artérielle* (cf. tracé 7), phénomène physiologique bien connu ;

2° *L'injection intra-veineuse d'acétylcholine amène une baisse marquée de la tension artérielle avec bradycardie et*

*renforcement de la dénivellation systo-diastolique.* A la dose employée (1 mmgr. par kgr.), la mort de l'animal est survenue peu après.

3° *L'injection intra-veineuse d'acétylcholine (1/10<sup>e</sup> de mmgr. par kgr.), amène une baisse de la tension artérielle, mais, pendant cette phase hypotensive, l'excitation forte du bout central du pneumogastrique provoque quand même une élévation de la tension artérielle.*

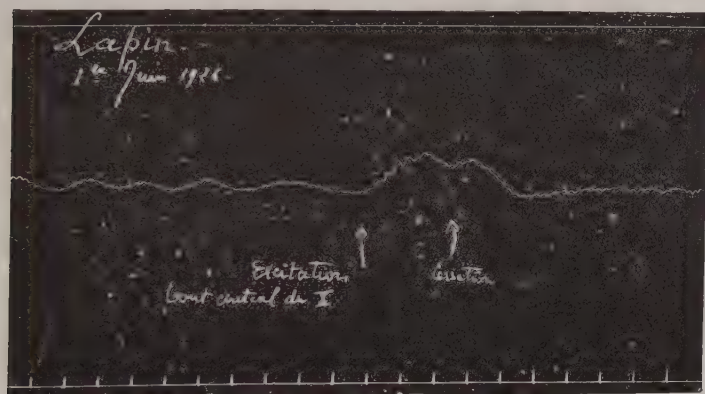


Fig. 7

4° *L'injection sous-cutanée d'acétylcholine (2 mmgr. par kgr.), détermine un abaissement de la tension artérielle. Mais cette hypotension est moins marquée qu'après injection intraveineuse, et, au lieu d'être immédiate, elle ne se produit qu'au bout d'un certain temps.*

D'ailleurs, là encore, une excitation du bout central du pneumogastrique, au cours de la phase hypotensive, provoque un relèvement momentané de la tension.

5° *L'excitation du bout périphérique du pneumogastrique, après injection d'acétylcholine, détermine une baisse légère de la tension artérielle avec bradycardie.*

## II. — SECTION DES DEUX PNEUMOGASTRIQUES.

1° *L'excitation forte du bout central du pneumogastrique droit amène une élévation de la tension artérielle.*

2° *L'injection sous-cutanée d'acétylcholine (2 mmgr. par kgr.) provoque une baisse de la tension artérielle (la courbe obtenue est en tous points comparable à celle donnée par injection d'acétylcholine, le pneumogastrique gauche étant conservé).*

3° *L'excitation forte du bout central du pneumogastrique au cours de l'action hypotensive de l'acétylcholine donne une élévation de la tension artérielle.*

4° *L'excitation faible du bout central du pneumogastrique, au cours de l'action hypotensive de l'acétylcholine donne un abaissement de la tension artérielle.*

5° *L'excitation du bout périphérique du pneumogastrique, détermine, là encore, de l'hypotension artérielle avec bradycardie.*

EN CONCLUSION. — Les résultats expérimentaux ci-dessus nous amènent à conclure que *l'acétylcholine n'agit pas sur les modifications de la tension artérielle provoquées par l'excitation du bout central et périphérique du pneumogastrique.* Avec ou sans acétylcholine, l'excitation forte du bout central donne de l'hypertension artérielle, et l'excitation du bout périphérique, de l'hypotension. Ces réactions sont également de même ordre, que l'autre pneumogastrique soit intact ou sectionné.

Ajoutons à ces constatations une toute récente expérience de Raymond Hamet.

Cet auteur a montré que, quand, chez le chien anesthésié par la chloralose, la tropine a supprimé et même inversé les effets de l'excitation électrique du vague, l'action cardio-inhibitrice de l'acétylcholine, qui s'exerce sur les terminaisons du pneumogastrique, est non seulement conservée mais souvent même augmentée.

## VI. — ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR LES MUSCLES LISSES

Les principales recherches des physiologistes ont porté sur l'excitation, par l'acétylcholine, des muscles lisses des organes suivants: l'estomac, l'intestin, l'utérus, la vésicule biliaire, l'urètre, la vessie.

Nous y rattacherons des recherches, toutes récentes, sur les effets de l'acétylcholine sur les muscles iriens et bronchiques.

### A. — ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR L'ESTOMAC.

L'observation aux rayons X montre qu'à doses suffisantes, l'acétylcholine détermine une exagération du péristaltisme gastrique comme les autres stimulants parasympathiques.

Mais son action, comme le remarque Sollmann, est beaucoup plus douce et moins toxique.

L'examen radiologique sur des chats a montré, en effet, que le *péristaltisme augmenté est de type normal et non spasmodique*. La stimulation persiste plusieurs heures.

Emile Adherhalden et Ernst Wertheimer ont comparé l'action de la pilocarpine et celle de la choline sur les mouvements de l'estomac et de l'intestin; celle de la choline éveille les mouvements de cet organe de façon limitée, tandis que la pilocarpine produit de fortes crampes.

### B. — ACTION SUR L'INTESTIN.

A la suite des études de Le Heux, sur l'action péristaltique des substances extraites de l'intestin grêle, on s'était aperçu que le corps responsable de cette action physiologique n'était autre que la choline, que Le Heux avait baptisée du nom de « hormone péristaltique ».

L'acétylation augmente dans des proportions considérables ces propriétés de la choline.

*L'acétylcholine excite, en effet, la musculature intestinale, aux dilutions les plus extrêmes.*

D'après Tore Jacobson, l'addition de 0 cm<sup>3</sup>, 05 d'acétylcholine à 0,001 % provoque une élévation de 10 mm. du tonus d'une préparation intestinale contenue dans 100 cm<sup>3</sup> de liquide Ringer-Locke, et une augmentation de la contraction de 18 à 26 mm. Guggenheim et Löffler trouvent que l'acétylcholine détermine la contraction de l'intestin isolé du cobaye à la concentration du millionième.

Cette concentration s'observe également *in vivo*, où, tout comme pour l'estomac, on peut observer chez l'animal que l'action de l'acétylcholine sur le muscle lisse de l'intestin est surtout « tonique » et qu'elle ne détermine pas de contractions.

#### C. — ACTION SUR L'UTÉRUS.

L'action excito-motrice de l'acétylcholine sur l'utérus isolé du cobaye est vingt fois plus forte que celle de la pituitrine et de la pilocarpine. D'après Fuhner, la dose active minima est de 1/200<sup>e</sup> de mmgr., pour 5 cm<sup>3</sup> de liquide de Ringer. Une quantité de 1/100<sup>e</sup> de mmgr. d'atropine fait disparaître l'action de 1/200<sup>e</sup> de mmgr. d'acétylcholine.

#### D. — ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR LA VÉSICULE BILIAIRE.

Ischiyama, Adachi ont étudié *l'effet excito-moteur de l'acétylcholine sur la vésicule biliaire.*

Ces constatations ont d'autant plus d'intérêt qu'elles confirment l'opinion, récemment émise par Chiray et ses collaborateurs, de l'innervation pneumogastrique excito-motrice de la vésicule biliaire. Chiray et Pavel ont montré, en effet, que la pilocarpine détermine la contraction de la vésicule biliaire.

Ces auteurs, en collaboration avec Callégari, ont observé, par tubage duodénal, des faits qui plaident dans le même sens.

E. — ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR L'URÈTÈRE ET LA VESSIE.

L'acétylcholine détermine la contraction du muscle urétéral. Charles Gruber l'a étudiée comparativement à d'autres substances sur l'urètre isolé du porc.

*In vivo*, à fortes doses, l'acétylcholine détermine une contraction vésicale extrêmement énergique.

F. — ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR LE MUSCLE IRIEN.

Des recherches toutes récentes de Max Courland et Ernest Kahane ont montré que *l'acétylcholine détermine une constriction de l'iris*, principalement par voie sous-conjonctivale chez le lapin.

L'injection sous-conjonctivale d'acétylcholine est parfaitement tolérée par l'animal. Au bout de deux minutes, le sphincter irien se contracte énergiquement pour atteindre, en quelques minutes, un myosis maximum où le diamètre de la pupille est réduit à un ou deux millimètres.

L'examen, à un fort grossissement du parenchyme irien, ainsi étalé, ne montre pas immédiatement des modifications des vaisseaux.

Au cours du myosis, la chambre antérieure reste normale. Les mesures de tension oculaire, effectuées avant et pendant l'expérience avec le tonomètre de Schiotz, montrent constamment une hypotension de quelques millimètres sous l'influence de l'acétylcholine.

La *durée du myosis*, comme d'ailleurs la rapidité avec laquelle il s'établit, sont fonction de la dose injectée.

Au cours des expériences, on a vu s'établir le myosis maximum en une minute, après injection de 12 cgr. d'acétylcholine. Le myosis a duré alors trois heures cinquante trois, et seulement une heure quinze avec une dose de 1 cgr. 5. La dose la plus faible avec laquelle le myosis a pu être observé est de 1 cgr. On obtient alors le myosis maximum, au bout de vingt minutes.

L'évolution des modifications pupillaires se fait en trois phases:

1° Phase d'établissement du myosis, d'autant plus brutale que la dose est plus forte;

2° Phase de contracture du sphincter (qui dure un temps variable avec la dose), après laquelle le sphincter se relâche partiellement pour atteindre un diamètre stable;

3° Phase de persistance de ce myosis relatif (3 et 4 mm.), après laquelle la pupille reprend lentement son diamètre normal.

*L'injection sous-cutanée* de doses allant jusqu'à 10 cgr. ne donne lieu à aucune modification sensible du diamètre pupillaire.

Avec une dose de 15 cgr., on peut observer un myosis léger s'établissant assez lentement, vingt minutes après l'injection et disparaissant en moins d'une heure.

L'acétylcholine provoque également le myosis lorsqu'elle est administrée en *instillations*. Elle n'agit cependant pas lorsque la solution est assez diluée, et on n'a constaté aucun effet pour des concentrations inférieures à 20 %. Le myosis, extrêmement rapide avec cette voie d'administration, est aussi très fugace. Il s'établit en quelques secondes et dure plusieurs minutes (fig. A et B).

Ce myosis acétylcholinique ne détermine aucune accoutumance, et la pupille réagit à chaque nouvelle injection sous-conjonctivale.

*L'acétylcholine constitue, de plus, un antagoniste extrêmement efficace de l'atropine sur l'iris.* — Les trois expériences suivantes sont particulièrement démonstratives à cet égard:

a) On instille deux gouttes de sulfate neutre d'atropine à 1 %, soit 0 gr. 0001, dans l'œil du lapin. Au bout de vingt minutes, la dilatation pupillaire est maxima et l'on sait qu'elle persiste normalement plusieurs jours. On injecte sous la conjonctive 1 cm<sup>3</sup> de chlorure d'acétylcholine à 5 %, soit 0 gr. 05; après un délai de cinq minutes, on observe un myosis intense et très persistant;

b) Dans les cinq minutes qui suivent l'injection sous-conjonctivale de 0 gr. 025 d'acétylcholine, on instille deux à trois gouttes d'atropine à 1 % dans l'œil du lapin.



A) Pupille normale d'un lapin albinos avant instillation d'acétylcholine.



B) Myosis chez le même lapin, quatre minutes après instillation de trois gouttes d'acétylcholine à 50 %.

*(Photographies prises dans le laboratoire  
de M. le professeur A. GOSSET.)*



Après un délai de trente minutes, la pupille est encore en léger myosis et n'atteint pas 5 millimètres;

c) L'instillation simultanée de deux gouttes d'acétylcholine à 20 % dans l'œil gauche atropinisé et dans l'œil droit du lapin, donne lieu à un myosis des deux yeux, quoique plus marqué et plus persistant du côté non atropinisé.

Une fois l'effet de l'acétylcholine épuisé, l'œil gauche revient en mydriase.

Nos propres expériences confirment celles de MM. Max Courland et Ernest Kahane. Nous avons, de plus, constaté que le myosis peut être très intense après injection sous-cutanée, à condition que les doses administrées soient considérables (6 à 10 centigrammes par kilogramme).

#### G. — ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR LE MUSCLE BRONCHIQUE.

En collaboration avec M. le Professeur Maurice Villaret et M. G. Vexenat, nous avons rapporté récemment nos expériences sur le muscle bronchique isolé. *In vitro*, l'acétylcholine détermine une contraction intense de ce muscle qui est relâché par l'adrénaline, l'éphédrine et l'atropine.

EN CONCLUSION, *l'acétylcholine est, in vitro, le plus puissant stimulant connu des fibres lisses.*

*In vivo, son action brutale et courte s'observe à petites doses après injection intra-veineuse; après injection sous-cutanée, à doses plus fortes, ses effets sont progressifs et prolongés,*

## VII. — ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR LE MUSCLE STRIÉ

Ce sont Riesser et Neuchloss qui, en 1921, ont montré que l'acétylcholine produit, sur le muscle strié, une contracture qui est supprimée par l'atropine, mais pas par le curare. Cette action contracturante de l'acétylcholine sur le muscle strié a fait l'objet d'importants travaux, principalement en Allemagne.

Riesser et Steinhausen sont revenus sur cette question et ont montré que l'acétylcholine contracte déjà légèrement le muscle strié en solution au millionième, et que cette action est supprimée par la novocaïne. Ces auteurs ont vu que l'acétylcholine produisait de fortes variations dans le courant d'action du muscle.

Nous ne pouvons énumérer tous les travaux de l'école allemande et de l'école américaine sur cette question. Il semble s'en dégager que l'acétylcholine influencerait sur le tonus du muscle isolé. En effet, Franck, H. Nothmann et H. Hirsch-Kauffmann, injectant à l'animal normal 2 mmgr. d'acétylcholine, ne provoquent aucune réaction motrice des extrémités, tandis que, trois semaines après la section des racines lombaires et des deux premières sacrées, l'injection produit une contracture en extension du membre postérieur, contracture qui est empêchée par l'administration préalable de scopolamine ou de novocaïne. Une semaine après la section des nerfs périphériques (sciatique poplité interne ou externe), l'acétylcholine détermine, dans les muscles innervés par ces nerfs, une rigidité durant environ cinq minutes et faisant place ensuite à un relâchement complet; cet effet est supprimé également par l'adjonction de scopolamine, de novocaïne ou d'adrénaline; ces auteurs en déduisent que les mouvements lents provoqués par l'excitation du sciatique, après dégénérescence de sa partie motrice, sont apparentés aux effets de l'acétylcholine, et que les fibres tonomotrices des racines postérieures doivent être regardées comme faisant partie du système parasympathique, dont, précisément, l'acétylcholine est l'excitant électif.

Ces recherches ont été confirmées par Von Koch, dans son étude du courant d'action des muscles du squelette, dans la contracture acétylcholinique.

## VIII. — EFFETS DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR LE SANG ET L'ÉQUILIBRE HUMORAL

Backmann et ses collaborateurs ont constaté que des injections sous-cutanées répétées d'acétylcholine chez le lapin élèvent légèrement *le nombre de thrombocytes* et de *leucocytes*.

Edgard Zunz et Jean La Barre ont montré que l'acétylcholine possède *in vitro* une action *anti-coagulante*. Ils ont constaté que cette substance empêche la formation de la thrombine mais n'entrave pas son action. Ils ont même précisé que l'action de l'acétylcholine porte sur la transformation du pré-sérozyme en sérozyme.

*Très importantes sont les recherches de Gautrelet sur les effets anti-choc de l'acétylcholine.* Cet auteur, injectant cette substance sur le chien choralosé, puis un quart d'heure plus tard, quand la pression a retrouvé son niveau primitif, de la thionine puis de la nigrosine, n'observe pas la chute de pression artérielle caractéristique de l'effet de choc de ces complexes à action hémoclasique. Par conséquent, l'injection préalable d'acétylcholine, tout comme celle des peptones, empêche le complexe thionine-nigrosine, introduit par Gautrelet en physiologie, comme réactif vaso-moteur, de manifester son action hypotensive normale.

## IX. — ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR LES PHÉNOMÈNES MÉCANIQUES DE LA RESPIRATION

A notre connaissance, aucun des physiologistes, qui se sont occupés des effets de l'acétylcholine, n'a été frappé de son action sur les phénomènes mécaniques de la respiration.

Nous avons entrepris, sur ce point, un certain nombre *d'expériences inédites*:

*Action sur les phénomènes mécaniques de la respiration après injection intra-veineuse chez le chien.* — Nous présentons ici nos tracés n<sup>os</sup> 8, 9 et 10, sur lesquels ont été enregistrés les effets de l'acétylcholine sur les phénomènes mécaniques de la respiration.

Ces tracés ont été pris, à l'aide du pneumographe de Ch. Verdin, sur un même chien pesant dix-huit kgr., anesthésié par la chloralose. Pour enregistrer le premier de ces tracés, nous avons injecté chez l'animal, par la voie intra-veineuse, 1/10<sup>e</sup> de mmgr. par kgr. d'acétylcholine. Cette injection a déterminé une véritable syncope respiratoire qui a duré vingt-sept secondes.

A noter que cette syncope n'a pas été totale. On remarque très nettement sur le tracé de petits soulèvements correspondant à des mouvements du thorax absolument imperceptibles, mais qui ont été enregistrés par le pneumographe.

Si l'on considère l'enregistrement normal de la respiration de l'animal avant l'injection d'acétylcholine, on remarque que le rythme de ces petits soulèvements est sensiblement le même que celui de la respiration normale de l'animal avant l'injection. Par contre, l'amplitude respiratoire est presque complètement supprimée.

Pour enregistrer le tracé suivant, nous avons injecté une dose un peu moindre (1/20<sup>e</sup> de mmgr. par kgr.). Sur ce tracé, nous constatons que la syncope respiratoire a été beaucoup moins longue. Mais, de plus, nous voyons que l'amplitude des mouvements respiratoires a repris d'une façon très progressive.





Fig. 8

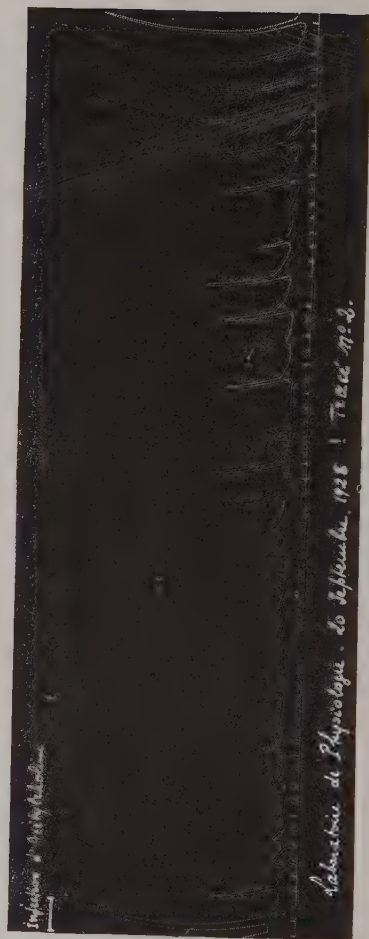


Fig. 9

Impression d'Auguste Rodin.

Laboratoire de Physiologie - 20 Septembre 1925

Tissot 5:3

Fig. 10



Au contraire, dans l'expérience n° III, reproduite par le tracé n° 10, nous avons injecté une dose beaucoup plus forte d'acétylcholine (1/2 mmgr. par kgr.). Sur ce tracé pneumographique, on constate qu'après l'injection on observe une apnée totale, qui dure vingt-quatre secondes, puis survient un brusque mouvement respiratoire, et, à partir de ce moment, on constate à nouveau cette micropnée qui, à l'examen direct du chien, encore une fois, est imperceptible, mais que le pneumographe a enregistrée.

Cette diminution des mouvements respiratoires persiste extrêmement longtemps, pendant près de deux minutes, marquée de temps à autres par des soulèvements qui indiquent des reprises transitoires de la respiration.

Ces modifications des phénomènes mécaniques de la respiration, après injection d'acétylcholine, ne s'observent, répétées, que si on administre par voie intra-veineuse une dose assez importante pour déterminer des effets stimulants nets sur le parasympathique.

*Aux doses employées chez l'homme, dans nos recherches sur les échanges respiratoires exposées au chapitre suivant de ce Mémoire, ces effets n'ont pas été remarqués.*

## X. — EFFETS DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE

Nous avons rapporté récemment les recherches que nous avons poursuivies avec M. le Professeur Villaret et M. Roger Even, sur l'action de l'acétylcholine sur la sécrétion pancréatique.

Il y a longtemps déjà, M. le Professeur A. Desgrez (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 7 juillet 1902) a montré que la choline détermine une sécrétion du pancréas. Sous l'influence de 0 gr. 01 de choline par kgr. d'animal, cet auteur a obtenu 8 à 10 gouttes de suc en quatre minutes. L'activité protéolytique du suc ainsi obtenu s'est montrée sensiblement semblable à celle du suc fourni par la pilocarpine: 3 cm<sup>3</sup> de ce suc dissolvaient en vingt-quatre heures, et à 37°, 70 cgr. d'albumine d'œuf coagulée.

Plus récemment, d'importantes recherches de L. Launoy (1) ont rapporté les effets sur la sécrétion pancréatique de quelques amines à fonction ammonium quaternaire (tétraméthylamine, amylméthylamine, etc.). Cet auteur a montré que ces bases possédaient une action sécrétoire, résultant essentiellement de l'excitation, au niveau de ses terminaisons, du système nerveux parasymphatique de la cellule glandulaire.

Nous nous sommes demandé si l'acétylcholine qui, comme nous l'avons montré, détermine, lorsqu'on l'injecte par voie sous-cutanée, des effets physiologiques importants, était susceptible de déclencher par cette voie la sécrétion pancréatique.

Nous avons opéré sur des chiens chloralosés à jeun. Nous plaçons une canule dans le canal de Wirsung. Puis, nous injectons, par voie sous-cutanée, 1 à 4 cgr. par kgr. de chlorure d'acétylcholine. Au bout d'un temps variant de deux à cinq minutes, on voit s'écouler un liquide visqueux, clair et

---

(1) L. LAUNOY. — Sur le mécanisme de la sécrétion pancréatique provoquée par quelques amines à fonction ammonium quaternaire. (*Journal de physiologie et de pathologie générales*, t. XXVI, n° 2, juin 1928).

remarquablement abondant pour une sécrétion de cet ordre. Dans une de nos expériences, nous avons en effet recueilli 4 cm<sup>3</sup> de ce suc en vingt minutes. En général, d'ailleurs, la sécrétion ne dépasse pas 1 à 2 cm<sup>3</sup>.

Nous avons expérimenté l'action de ce suc sur les plaques de Carnot et Mauban (gélose-amidon, gélatine, gélose-graisse et ovalbumine).

Nous avons constaté que ce suc possède une lipase et une amylase très actives, et qu'il digère rapidement la gélatine.

Une goutte de ce suc, placée sur une plaque à l'ovalbumine coagulée, y détermine un godet, même à la dilution de  $\frac{1}{320}$

Par injection intra-veineuse, à la dose de 0 gr. 001 par kgr., on obtient également une sécrétion pancréatique intense, mais courte.

Nous avons essayé à quatre reprises de déterminer par l'acétylcholine de la pancréatite aiguë hémorragique expérimentale. Nous liions le canal de Wirsung, et, tout de suite après, nous injectons de l'acétylcholine, à la fois par voie sous-cutanée et par voie intra-veineuse, aux doses indiquées précédemment. Une seule fois, par injection sous-cutanée, nous avons obtenu, le lendemain de cette expérience, un hémorragie pancréatique diffuse avec deux petites taches de cyto-stéato-nécrose sur l'épiploon.

Dans deux autres expériences, après injection intra-veineuse, nous avons obtenu des hémorragies pancréatiques sans taches de cyto-stéato-nécrose. Enfin, chez un animal, sur lequel nous avons renouvelé le même essai en pleine digestion, nous n'avons déterminé qu'une minime hémorragie pancréatique dans la zone adjacente au canal de Wirsung.

## XI. — SUBSTANCES SYNERGIQUES ET ANTAGONISTES DE L'ACÉTYLCHOLINE

Sollmann a émis l'hypothèse que l'action de la choline et de ses éthers comprend deux éléments différents : un « effet muscarine » (stimulation des terminaisons parasympathiques, action analogue à celle de la physostigmine) et un « effet nicotine » (stimulation, puis paralysie des ganglions nerveux ; action du curare sur le muscle).

En réalité, l'effet pharmacodynamique de l'acétylcholine est plus complexe.

Ce sont les travaux de Backmann et de son école qui nous ont fixé sur l'action synergique ou antagoniste de bien des substances, vis-à-vis de l'acétylcholine.

### A. — SUBSTANCES SYNERGIQUES.

Dans le laboratoire de Backmann, Hakan Rydin a observé que *l'éther et le chloroforme* peuvent augmenter l'action d'une dose modérée d'acétylcholine sur le cœur et l'intestin.

Carl Olof Lindblom a observé que la *cocaïne* renforce son action sur le cœur.

Pareillement, *l'hydrate de chloral* et le *chloralamide* ont le pouvoir de rendre l'intestin des mammifères plus sensible à l'action de l'acétylcholine (Hakan Rydin).

Pour Sollmann, nous l'avons vu, la *physostigmine* est synergique de l'acétylcholine, mais Knut Granberg montre, par différentes méthodes, que cette substance affaiblit un peu l'action de l'acétylcholine.

### B. — SUBSTANCES ANTAGONISTES.

Nous avons déjà exposé à différentes reprises que *l'adrénaline* (fig. 11), *l'atropine*, la *scopolamine* et les alcaloïdes de ces groupes constituaient des antagonistes de l'acétylcholine et de son action vaso-dilatatrice, alors que, comme on le sait,

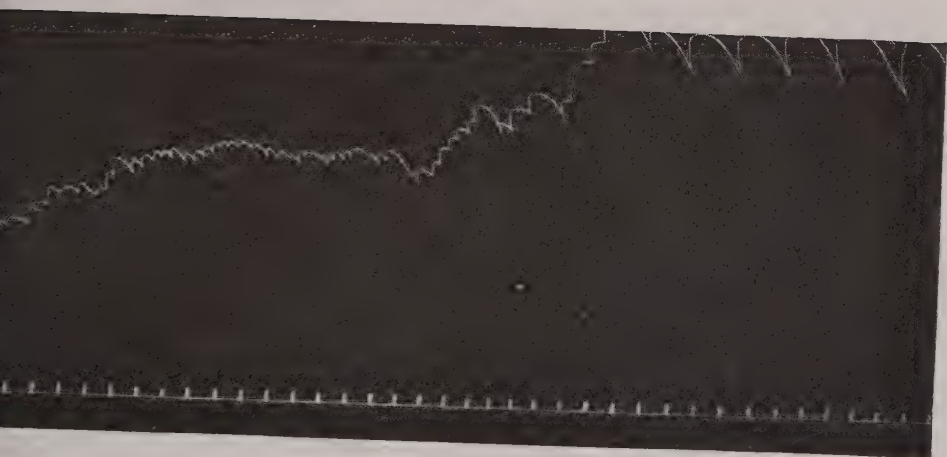
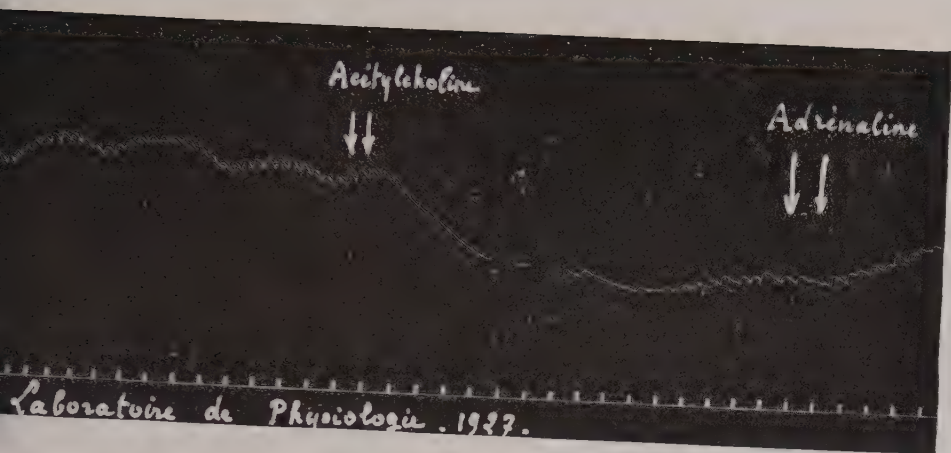


Fig. 11. — *Antagonisme de l'adrénaline et de l'acétylcholine.*

Tracé de pression artérielle chez le lapin (artère carotide).

Injection intraveineuse d'acétylcholine = hypotension.

Injection intraveineuse consécutive d'adrénaline = relèvement de la pression artérielle.



la vaso-dilatation par les nitrites n'est pas empêchée par l'atropine.

Nous ne revenons pas sur les intéressantes expériences que MM. Hazard et Mercier viennent de publier récemment sur cet antagonisme entre l'atropine et l'acétylcholine, et dont nous avons rapporté, au début de ce chapitre, les points principaux.

L'*hydrastinine* supprime l'effet de l'acétylcholine sur l'intestin, l'utérus et le cœur (Harald Lundberg), car cette substance a une action inhibitrice sur les excitants vagotropes. Cette action de l'*hydrastinine* est complètement réversible.

De même, la *nicotine* détermine une paralysie ou une parésie des organes terminaux moteurs parasympathiques par l'excitation desquels l'acétylcholine exerce son action motrice (Hakan Rydin).

L'acétylcholine transforme la *lobéline* en un excitant stimulateur du cœur (Bo Cleason).

La *colchicine*, à certaines doses, supprime l'action de l'acétylcholine sur le cœur, l'intestin et l'utérus, de même, d'ailleurs, que celle des autres excitants du parasympathique (Tore Jacobson).

A.-P. Cook a observé l'antagonisme de l'acétylcholine et du *bleu de méthylène*.

Erick Bergstrom a observé les effets, par rapport à l'acétylcholine, de la *coumarine* et de l'*acide agaricinique*.

Nils Hollander a constaté que la *jalapine*, la *gomme-gutte* et l'*extrait de colocynthidis* diminuent l'effet de l'acétylcholine, à la manière de la colchicine.

P. Weger, inversement, s'est servi de l'acétylcholine pour apprécier les effets de la *yohimbine* sur l'innervation autonome de l'intestin.

EN RÉSUMÉ, l'étude de ces différentes actions synergiques ou antagonistes a permis au pharmacologue de considérer, dans tous les cas, l'acétylcholine comme étant l'excitant absolument électif du pneumogastrique. Mais elle a montré que cette substance diffère plus ou moins complètement des autres irritants du vague.

## XII. — ACTION DE L'ÉQUILIBRE MINÉRO-MINÉRAL SUR L'ACÉTYLCHOLINE

C'est un fait bien connu que l'action des substances parasympathico-mimétiques et celle des poisons sympathico-mimétiques sont influencées par l'équilibre ionique du milieu.

Cette constatation a été rapprochée de la ressemblance qui existe entre les effets de l'excitation vagale et ceux de l'empoisonnement du cœur par le potassium. Elle a conduit à de nombreux travaux sur les rapports qui existent entre l'action du pneumogastrique et celle des ions minéraux sur le muscle cardiaque.

On sait que le vague est paralysé par un défaut complet de potassium (Ten Cate) ou par un manque complet de calcium (Ten Cate, Busquet et Pichon, Hagan et Ormond).

Zwaardemaker et ses élèves ont montré quel était le mécanisme intime de l'action du potassium. Quant au mode d'action du calcium, il est encore discuté.

Appliquant ces données physiologiques récentes à l'action de l'acétylcholine, W.-R. Witanowski a constaté que la réduction du *sodium*, dans le liquide de perfusion, diminue légèrement l'action de l'acétylcholine sur le cœur de grenouille.

Ces recherches viennent d'être récemment reprises par A.-J. Clark, qui a constaté à son tour que l'action de l'acétylcholine est diminuée par un excès de *calcium* ou de *potassium*, dans le liquide de perfusion du cœur de grenouille, et, qu'au contraire, son action était augmentée par la diminution du potassium.

Nous ne saurions trop faire de réserves sur l'application de ces recherches de physiologie pure, ou, plus exactement, de pharmacodynamie, au mécanisme de l'action de l'acétylcholine sur l'animal vivant.

Ces résultats sont susceptibles de varier suivant les techniques et selon qu'on opère sur le ventricule de grenouille, comme Clark, sur l'oreillette de lapin, comme Andrus, ou sur le cœur tout entier de grenouille, comme O. Voss, les résultats ne doivent pas recevoir la même interprétation.

### XIII. — EFFETS DE LA RÉACTION IONIQUE DU MILIEU SUR L'ACÉTYLCHOLINE

De toutes récentes recherches de A.-J. Clark (1927) ont permis à l'éminent professeur de l'Université d'Edimbourg d'étudier l'influence de la concentration en ions H sur les effets de l'acétylcholine.

Des changements dans le pH du liquide de perfusion produisent un effet très marqué sur la réaction isométrique de tout le ventricule à l'excitation acétylcholinique.

L'acide carbonique produit par les cellules cardiaques constitue, dans ces expériences, une source d'erreurs, puisqu'il tend à modifier dans le sens acide la réaction du liquide qui est en contact avec les cellules. C'est pourquoi si certaines expériences ont été faites avec le ventricule tout entier, d'autres ont été poursuivies seulement avec des bandes de tissu musculaire cardiaque irrigué par un courant de liquide. Les deux sortes d'expériences ont donné des résultats concordants, ainsi qu'en témoigne le tableau suivant:

|                                                         |     |     |    |    |    |     |     |
|---------------------------------------------------------|-----|-----|----|----|----|-----|-----|
| Concentration en ions H $\times 10^9$ . . . . .         | 0,1 | 1,0 | 6  | 30 | 60 | 300 | 600 |
| Réponse isométrique du ventricule en<br>cm. d'eau. .... | 10  | 60  | 40 | 28 | 19 | 10  | 2   |

Il résulte de ce tableau que la diminution de la concentration en ions H affaiblit l'action de l'acétylcholine. On peut démontrer encore l'influence du pH en modifiant à la fois la concentration en ions hydrogène et la concentration en acétylcholine. On constate alors que, lorsque la concentration en ions hydrogène diminue, on doit augmenter la concentration moléculaire en acétylcholine, pour obtenir des effets identiques, ainsi qu'il résulte du tableau suivant:

|                                                                                                                              |           |                      |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------|-----------|
| Concentration en ions H . . . . .                                                                                            | $10^{-7}$ | $1,6 \times 10^{-8}$ | $10^{-9}$ |
| Concentration moléculaire de l'acétylcho<br>line $\times 10^{-8}$ capable de déterminer une<br>inhibition de 50 0/0. . . . . | 2         | 3,2                  | 8         |

Ces résultats de Clark coïncident avec ceux obtenus par Andrus.

Sur le graphique ci-joint (fig. 12), extrait du *Mémoire* de Clark, on voit que lorsque le cœur est perfusé avec un liquide de Ringer de pH 7,5, le maximum d'effet produit par l'acétylcholine est une réduction de 90 % du rythme cardiaque, tandis que lorsque le pH atteint 9, l'acétylcholine ne le diminue que de 40 %.

En somme, l'action de l'acétylcholine est très nettement diminuée par l'alcalose.

#### XIV. — ROLE PHYSIOLOGIQUE DE L'ACÉTYLCHOLINE CONSIDÉRÉE COMME UNE HORMONE

Les substances susceptibles de fournir de la choline par hydrolyse de leur molécule sont très répandues dans l'organisme. Le sérum normal (Hunt, 1915), contient 1/400.000<sup>e</sup> de

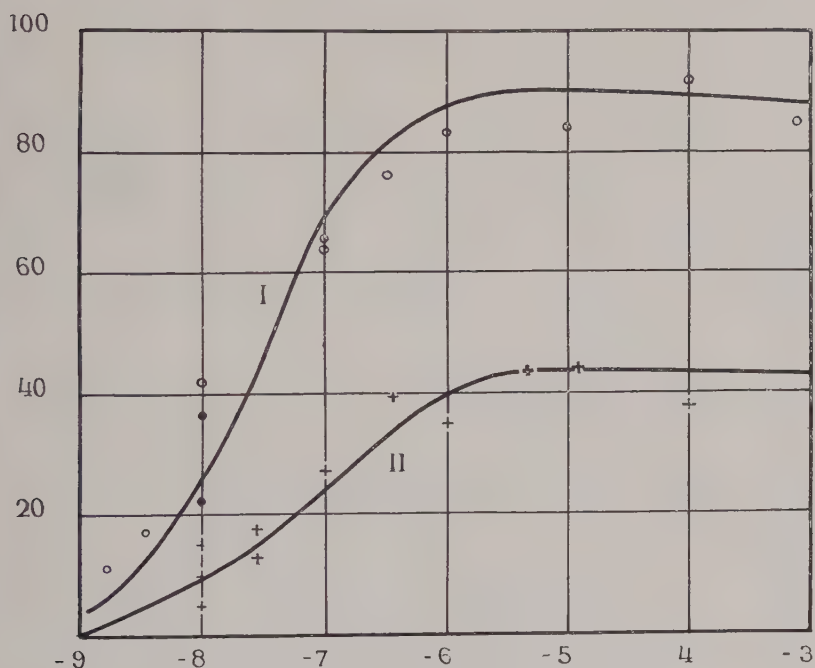


Fig. 12. — Influence de la réaction ionique du milieu sur l'effet de l'acétylcholine.

Ordonnées : (y) = réduction de la force de contraction du ventricule, exprimée en pourcentage de la contraction normale.

Abscisses : (x) = logarithme de ++ la concentration moléculaire de l'acétylcholine.

Courbe I : tampon de phosphate pH = 7,5.

$$\text{formule } K.x = \frac{y}{90-y} \quad (K = 40.000.000).$$

Courbe II : tampon de borate pH = 9,0.

$$\text{formule } K.x = \frac{y}{42-y} \quad (K = 20.000.000).$$

choline. Il y en a, d'ailleurs, davantage dans l'urine, et cette quantité augmenterait après ablation des surrénales.

Déjà Desgrez et Chevalier avaient attiré l'attention sur le rôle hypotenseur de la choline et de ses sels.

Mais c'est Gautrelet qui, par de nombreuses et très importantes expériences, s'efforça de démontrer le rôle physiologique de la choline. Pour cet auteur, cette substance joue, dans l'organisme, un rôle antagoniste de l'appareil adrénalino-sécréteur. Le jeu opposé de l'appareil adrénalinogène et de l'appareil cholinogène aurait un rôle capital dans la régulation de la pression artérielle.

La place nous manque pour rappeler ici les importantes expériences de cet auteur.

Récemment, V.-G. Brabant, confirmant les travaux de R. Dittler, H. Freund, A. Clark, E. Ponder, W. Storm Van Leeuwen et Zeydner, etc., constate que le sérum des mammifères accroît le tonus de l'intestin isolé et augmente l'amplitude et la fréquence des mouvements automatiques de cet organe, et que l'action de la substance extraite par l'alcool de ce sérum, ressemble tout à fait à celle de la choline.

Enfin, comment ne pas rappeler les recherches de Henriquez et Hallion, de Weeland, de Le Heux, sur la substance qui passe dans le liquide de Ringer où ont baigné des segments intestinaux. Cette substance a un pouvoir péristaltique très net sur l'intestin isolé, analogue à celui de l'acétylcholine, si bien que Le Heux a été conduit à admettre que ce dernier corps constituait une véritable hormone intestinale.

Pachon a, jadis, émis quelques critiques sur le rôle hormonal de la choline. Nous ne pouvons prendre parti dans cette controverse au sujet de l'action physiologique de l'acétylcholine. Il est bien certain que l'on éprouve, à mettre en valeur l'action hormonale de cette substance, les mêmes difficultés qu'eurent Tournade et Chabrol à démontrer le rôle physiologique de l'adrénaline.

Nous ferons seulement remarquer que la question a changé d'aspect, lorsque Hunt et Taveau eurent mis en évidence ce fait que l'action de l'acétylcholine est cent mille fois plus active que celle de la choline, ce qui modifie bien des données du problème relatif au rôle physiologique possible de cette substance.

L'intérêt physiologique de l'acétylcholine a, d'ailleurs, soudain rebondi dans ces dernières années, à la suite des importants travaux de Loewy sur le transport humoral de l'excitation nerveuse. On sait que, d'après cet auteur, le liquide de perfusion d'un cœur isolé, dont on excite le pneumogastrique, acquiert des propriétés vagales, et certains ont admis que la substance ainsi mise en liberté dans le liquide de perfusion n'était autre que l'acétylcholine. La question n'est pas encore complètement jugée à l'heure actuelle. Les relations mêmes entre la sécrétion surrénale et l'acétylcholine, malgré les recherches de Crivalleri, de Houssay et Molinelli, etc., n'ont pas complètement éclairci ce point important de la physiologie. Tout au plus peut-on dire que, s'il n'est pas démontré, à l'heure actuelle, par les physiologistes, que l'acétylcholine est une hormone normalement sécrétée par l'organisme, du moins ses effets physiologiques semblent se rapprocher, par bien des points, de celui des parhormones connues.

#### SUR L'ACÉTYLATION DE CERTAINS EXTRAITS ORGANIQUES

Nous avons récemment publié, avec M. le Professeur Maurice Villaret et M. Cachera, le résultat de nos recherches expérimentales sur les substances dites hypotensives retirées de certaines insulines.

Nous avons montré que, conformément aux faits déjà publiés par de nombreux auteurs, ces substances hypotensives étaient constituées en majeure partie par un mélange de peptone, d'histamine et de choline.

Il était curieux de rechercher si ces extraits pancréatiques, après acétylation, voyaient augmenter leurs propriétés hypotensives. Cette technique avait déjà été proposée par Hunt et Taveau pour permettre un dosage pharmacodynamique de la choline. Dans ce but, nous évaporons 2 cm<sup>3</sup> d'extrait hydro-alcoolique de pancréas, et nous traitons par 5 cm<sup>3</sup> de chlorure d'acétyle, en tube scellé, à 100°, pendant trois heures. Après refroidissement, on décante et on évapore à sec la liqueur. On reprend par l'eau et on filtre. Le liquide

ainsi obtenu est injecté dans la saphène d'un chien anesthésié à la chloralose. Il suffit de regarder le tracé que nous reproduisons (fig. 13) pour constater l'exaltation considérable du pouvoir hypotenseur de l'extrait pancréatique après acétylation. L'acétylcholine ainsi obtenue est en quantité si importante que 2 cm<sup>3</sup> d'extrait pancréatique acétylé, injecté dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin de 2 kgr. 500, détermine immédiatement la mort de l'animal.

Ce groupe d'expériences, outre qu'il confirme l'existence de la choline dans l'extrait pancréatique utilisé, permet de se faire une idée des quantités approximatives qu'il contient d'après les calculs de Hunt et Taveau.





### CHAPITRE III

## RECHERCHES PHARMACODYNAMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES CHEZ L'HOMME

Nous diviserons l'exposé de ces recherches en deux parties :

Dans la première, nous exposerons les études qui, avec M. le Professeur Maurice Villaret, nous ont permis de rendre possible l'emploi de l'acétylcholine chez l'homme.

Dans la seconde partie, nous rapporterons nos expériences sur les phénomènes physiologique déterminés par l'injection d'acétylcholine chez l'homme

#### I. — DÉTERMINATION DES CONDITIONS PHARMACODYNAMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES, QUI ONT RENDU POSSIBLE L'EMPLOI DE L'ACÉTYLCHOLINE CHEZ L'HOMME

Dans le chapitre précédent, nous avons fait allusion aux travaux considérables publiés par les physiologistes, depuis plus de quinze ans, sur l'acétylcholine.

On peut être étonné de constater que, malgré des travaux de cette importance, *l'acétylcholine soit restée inemployée chez l'homme, et inconnue en thérapeutique, jusqu'aux recherches que M. le Professeur Maurice Villaret et nous-même avons entreprises.*

C'est que, en effet, deux raisons se sont longtemps opposées à l'emploi clinique de l'acétylcholine : le produit est instable, et les effets physiologiques, par voie intra-veineuse, sont d'une extrême brutalité.

Il nous a donc fallu, au début de nos études, rechercher le mode de préparation d'un produit injectable à l'homme, et les effets physiologiques que détermine l'acétylcholine lorsqu'on l'introduit dans l'organisme autrement que par la voie intraveineuse.

#### 1° PRÉPARATION D'UN PRODUIT INJECTABLE A L'HOMME.

*La première condition, pour pouvoir injecter un produit quelconque chez l'homme, c'est d'être sûr de la quantité qu'on injecte.*

Or, l'acétylcholine est un corps *extrêmement hygroscopique*. Dès que l'on sort quelques cristaux d'acétylcholine de la cloche à vide et qu'on les dépose sur un papier pour effectuer leur pesée, sur la balance de précision, on voit, en quelques secondes, une large tache humide s'étaler sur le papier.

Ces propriétés hygroscopiques rendent donc la pesée de l'acétylcholine très difficile. Dès lors, nous avons songé à préparer une solution du produit, en quantité quelconque, puis à en utiliser des dilutions convenables contenant des quantités connues d'acétylcholine. Là encore, nous avons rencontré des difficultés, mais d'un autre ordre. Comme nous l'avons rappelé, d'après les travaux de Fourneau et Page, dans le chapitre premier de ce Mémoire, la *stabilité de l'acétylcholine en solution aqueuse est médiocre*. La moindre variation dans le pH du milieu précipite son hydrolyse, et, en effet, tant que nous avons employé l'acétylcholine en solution aqueuse, nous avons obtenu des résultats thérapeutiques inconstants, suivant les solutions que nous employions.

De plus, d'autres que nous et, en particulier, tout récemment, M. le Professeur agrégé Laignel-Lavastine, ont fait des remarques analogues sur l'acétylcholine conservée en solution aqueuse.

Enfin, divers accidents, chez l'homme, nous ont été rapportés après injection sous-cutanée de doses importantes d'acétylcholine en solution aqueuse.

C'est pourquoi nous avons cherché à employer toujours une acétylcholine anhydre, dont la solution se fait au moment de

l'injection. En mélangeant de l'acétylcholine fraîchement préparée et complètement desséchée, à du *glucose* entièrement privé de toute trace d'humidité, on obtient une poudre suffisamment peu hygroscopique pour pouvoir rester à l'air pendant le temps strictement nécessaire à sa répartition en ampoules.

En possession de cette préparation, il nous a fallu ensuite déterminer les *conditions de stérilisation* de cette substance.

Les faibles quantités d'humidité retenues par le glucose rendent impossible la stérilisation à 120°, car, à cette température, l'hydrolyse du chlorhydrate d'acétylcholine, en présence de traces d'eau, se fait de façon extrêmement rapide.

Nous avons donc été amené à employer des ampoules de poudre d'acétylcholine tyndallisée.

*Cette mise au point pharmacologique a été extrêmement longue et a retenu nos recherches pendant tout le cours de l'année 1925.*

## 2° ETUDE PHYSIOLOGIQUE SUIVANT LA VOIE D'INTRODUCTION.

C'est en 1925 que M. le Professeur Maurice Villaret et nous-même avons fait cette remarque capitale pour l'emploi de l'acétylcholine chez l'homme :

1° *L'acétylcholine est extrêmement maniable lorsqu'on l'injecte par voie sous-cutanée, et beaucoup moins toxique que par la voie intra-veineuse ;*

2° *Malgré cette grande tolérance, elle est encore physiologiquement active.*

La première de ces notions ne nous a été acquise que par de longs tâtonnements. Nos premières injections, chez l'homme, ont été de un quart de mmgr., puis de 1 mmgr. Nous avons, par étapes, atteint la dose de 1 cgr., où nous sommes longtemps restés, et ce n'est que dans ces deux dernières années que, enhardis par l'absence de tout incident et par des succès thérapeutiques importants, nous sommes arrivés aux doses de 20, 40 et 50 cgr., par voie sous-cutanée,

quantités véritablement formidables si l'on songe à celles qui déterminent *in vitro* la contraction d'un utérus de cobaye, ou aux traces infimes de cette substance qui, par voie intra-veineuse, abaissent la tension artérielle du chat.

Rassurés par ces récentes constatations, nous avons même été amenés, dans ces derniers temps, à injecter prudemment l'acétylcholine diluée par voie intra-veineuse, chez l'homme, en nous demandant si, chez lui, cette substance n'était pas moins active que chez d'autres animaux.

Le résultat de ces récentes recherches, c'est, qu'effectivement, les effets de l'acétylcholine, par voie intra-veineuse, chez l'homme, sont d'une grande vivacité et qu'en aucun cas cette voie ne doit être employée. Mais, néanmoins, la tolérance de l'homme pour ce médicament est nettement plus grande que celle des autres animaux. On peut introduire chez lui, par voie intraveineuse, des doses énormes d'acétylcholine, qui ne seraient pas supportées, par exemple, par le chien, le chat et le lapin. C'est ainsi que nous avons, plusieurs fois, chez des sujets différents, introduit 10 cgr. d'acétylcholine, par voie intraveineuse, *diluée* dans 15 cm<sup>3</sup> d'eau et *injectés en trois à quatre minutes*.

De plus, nous rappellerons que, par suite d'une erreur, un praticien a, par deux fois, injecté chez l'homme, 10 cgr. d'acétylcholine dans une veine en déterminant, chaque fois, une syncope qui, heureusement n'a pas été mortelle.

EN RÉSUMÉ, *nous avons établi que, par voie sous-cutanée, on peut introduire chez l'homme des quantités considérables d'acétylcholine, et la très large expérience faite dans ces dix derniers mois, et portant sur environ dix mille injections, nous a montré que, dans ces conditions, on n'a jamais observé d'accidents.*

Le *deuxième point* que nous avons pu établir c'est que, par voie sous-cutanée, l'acétylcholine détermine des effets physiologiques, car on pouvait se demander si cette tolérance par voie hypodermique ne provenait pas, tout simplement, de la destruction du poison.

Comme l'effet de l'acétylcholine sur le cœur ne se manifeste que pour des doses assez fortes, l'effet physiologique le

plus sensible, et aussi le plus caractéristique, devait être recherché dans une dilatation des artérioles; c'est ce que nous avons démontré, comme nous allons l'exposer bientôt, en constatant, avec M. le Professeur Maurice Villaret et Mme Schiff-Wertheimer, que l'injection sous-cutanée d'acétylcholine détermine, chez l'homme, la dilatation de l'artère rétinienne.

## II. — RECHERCHES SUR LES EFFETS PHYSIOLOGIQUES DÉTERMINÉS PAR L'INJECTION D'ACÉTYLCHOLINE CHEZ L'HOMME

### 1° EFFETS DE L'INJECTION SOUS-CUTANÉE D'ACÉTYLCHOLINE SUR LA CIRCULATION ARTÉRIELLE ET ARTÉRIOLAIRE PÉRIPHÉRIQUE.

L'injection sous-cutanée ou intra-musculaire d'acétylcholine à la dose de 20 cgr., chez l'homme, ne détermine aucun phénomène apparent, susceptible de mettre en évidence la vaso-dilatation: *il ne se produit ni congestion de la face, ni rougeur des extrémités, ni sensation de battements dans la tête*; en effet, la dilatation capillaire fait complètement défaut après injection d'acétylcholine.

A. — ACTION DILATATRICE SUR L'ARTÈRE RÉTINIENNE. — Nous avons eu l'idée, avec M. le Professeur Maurice Villaret et Mme Schiff-Wertheimer, d'utiliser l'examen ophtalmoscopique pour tenter de préciser l'action vaso-motrice des injections sous-cutanées d'acétylcholine.

Il est incontestable que ce mode d'investigation ne peut atteindre une parfaite précision; l'élément subjectif y a sa part et y reste important, malgré toutes les précautions apportées aux examens; l'évaluation du calibre artériel ne peut donc prétendre qu'à une valeur de comparaison.

Pour essayer de limiter les causes d'erreur, nous avons choisi des sujets normaux, d'âges divers: enfants de huit à douze ans, adolescents de seize à dix-neuf ans, et adultes de vingt-cinq à quarante-cinq ans.

Nous avons pratiqué tous les examens ophtalmoscopiques dans les mêmes conditions d'éclairage, avec les mêmes instruments.

Enfin, pour trois de nos expériences, nous avons pu faire exercer un contrôle des phénomènes constatés par des Collègues, non prévenus de l'expérience en cours et du but qu'elle se proposait d'atteindre.

Les recherches que nous avons poursuivies en 1927 ont porté sur vingt-cinq sujets normaux. Les doses d'acétylcholine injectées par voie sous-cutanée ont été pour vingt épreuves de 5 cgr., pour quatre épreuves, de 10 cgr., et pour une seule épreuve, de 15 centigrammes.

Les résultats que nous avons obtenus sont résumés dans le tableau suivant:

| DILATATION<br>de<br>L'ARTÈRE RÉTINIENNE |   | NOMBRE DE SUJETS        | DOSES<br>INJECTÉES<br>en cgr. |
|-----------------------------------------|---|-------------------------|-------------------------------|
| Nette . . . . . 11                      | { | 7 adultes . . . . .     | 6<br>15                       |
|                                         |   | 3 adolescents . . . . . | 2<br>10                       |
|                                         | { | 1 enfant . . . . .      | 1<br>5                        |
|                                         |   | 2 adultes . . . . .     | 1<br>5                        |
| Modérée . . . . .                       | { | 2 adultes . . . . .     | 1<br>5                        |
| Douteuse . . . . . 3                    |   | 1 enfant . . . . .      | 3<br>5                        |
| Nulle . . . . . 9                       | { | 3 adultes . . . . .     | 3<br>5                        |
|                                         |   | 2 adolescents . . . . . | 2<br>10                       |
|                                         |   | 4 enfants . . . . .     | 4<br>5                        |

En somme, sur un total de vingt-cinq expériences, onze se sont montrées positives, cinq plus ou moins certaines et neuf négatives.

Nous avons désigné, sous la rubrique « Dilatation nette », les cas où le diamètre apparent de l'artère rétinienne se trouvait à peu près doublé après l'injection d'acétylcholine.

Nous avons, depuis lors, trouvé la raison de nos échecs dans un certain nombre de cas.

C'est, qu'à cette époque, nous n'osions pas encore employer des doses d'acétylcholine dont nous nous servons aujourd'hui. *En utilisant une injection intra-musculaire de 20 centigrammes, la dilatation de l'artère rétinienne s'observe de façon régulière.*

Ce phénomène a été retrouvé et *confirmé* depuis *par l'unanimité des ophtalmologistes*, et il est expressément mentionné, dans les communications de M.-P. Bailliart, de Kalt, Kahane et Courland, Gallois et Pierre-Noël Deschamps.

B. — ACTION SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE ET L'INDICE OSCILLOMÉTRIQUE. — Nous tenons à insister, de la façon la plus formelle, sur le fait que, dans l'immense majorité des cas, *l'injection sous-cutanée d'une dose moyenne de 5 à 15 cgr. d'acétylcholine, chez l'homme, ne détermine pas d'abaissement considérable de la pression artérielle.* C'est là un fait qui montre avec évidence :

1° *Que, par cette voie et à cette dose, l'acétylcholine n'agit pas sur le cœur;*

2° *Que la vaso-dilatation artériolaire est entièrement compensée par la constriction des capillaires dans ses effets sur la pression artérielle.*

*Cependant, lorsqu'on introduit dans l'organisme des doses fortes d'acétylcholine, on observe assez régulièrement la chute de la pression, aussi bien de la pression maxima que de la minima.*

L'injection intra-musculaire de 20 cgr. d'acétylcholine détermine une chute extrêmement fugace de pression artérielle qui n'excède pas 1 à 2 cm. de mercure.

Dans trois expériences, où nous avons injecté l'acétylcholine par voie intra-veineuse, à la dose de 10 cgr., diluée dans 15 cm<sup>3</sup> d'eau, en trois minutes, la tension artérielle a baissé

presque immédiatement de 2 centimètres de mercure, aussi bien pour la maxima que pour la minima, et cet abaissement a persisté pendant vingt minutes.

Par conséquent, l'acétylcholine, chez l'homme, détermine bien, comme chez l'animal, une chute de la pression artérielle, tout au moins d'après ce que nous pouvons en juger par nos moyens d'exploration indirecte de la tension artérielle (méthode oscillométrique, ou méthode palpatoire et auscultatoire).

L'effet de l'injection sous-cutanée ou intra-musculaire d'acétylcholine sur l'*indice oscillométrique* est extrêmement variable. Pierre-Noël Deschamps et J. Gallois en ont repris récemment l'étude: quinze fois, ils ont observé un abaissement de l'index dans la première minute qui a suivi l'injection sous-cutanée, puis, entre la septième et la quinzième minute, c'est-à-dire dans la période qui correspond à celle de la dilatation maxima de l'artère rétinienne, l'index s'est trouvé trois fois augmenté, sept fois sans changement, neuf fois diminué.

## 2° EFFET DE L'INJECTION SOUS-CUTANÉE D'ACÉTYLCHOLINE SUR LE TONUS DU GLOBE OCULAIRE.

Récemment, J. Gallois et Pierre-Noël Deschamps ont fait une étude de la tension oculaire dans vingt cas, après injection d'acétylcholine. Dans ces vingt cas, ils ont observé onze fois une baisse de la tension oculaire; quatre fois, elle est restée stationnaire. Dans cinq cas seulement, elle s'est élevée, mais il s'agissait, dans ces cas, d'yeux anormaux, et la hausse n'a été que de 2 à 3 millimètres de mercure.

Ces constatations faites chez l'homme sont à rapprocher de celles de Max Courland et E. Kahane qui, chez le lapin, ont constaté que l'injection sous-conjonctivale d'acétylcholine détermine une chute importante du tonus du globe oculaire.

### III. — ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR LES PHÉNOMÈNES MÉCANIQUES ET CHIMIQUES DE LA RESPIRATION CHEZ L'HOMME

#### *ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR LE METABOLISME BASAL.*

Complétant sur l'homme les expériences sur la respiration, exposées dans le chapitre précédent, nous avons entrepris dans le service de M. le Professeur Marcel Labbé, en collaboration avec notre Collègue et Ami Azerade, des recherches sur l'effet de l'acétylcholine sur les échanges respiratoires chez l'homme.

A notre connaissance, aucun physiologiste, jusqu'ici, ne s'est encore préoccupé de cette question.

A priori, on pouvait se demander si l'acétylcholine n'influe pas sur les échanges respiratoires, en raison des modifications qu'elle imprime à l'amplitude de la respiration, comme nous l'avons constaté chez l'animal.

Depuis que nous avons démontré l'action hypoglycémiante de l'acétylcholine, cet ordre de recherches prend un intérêt encore plus grand, et l'on peut se demander si l'acétylcholine, qui, en tous points, se montre antagoniste de l'adrénaline, n'a pas également sur les échanges respiratoires une action inverse de celle de l'hormone surrénale.

#### *TECHNIQUE DES MESURES.*

Nous exposerons ici en détail les résultats obtenus sur six sujets, trois après injection sous-cutanée ou intra-musculaire d'acétylcholine, et trois autres après injection intra-veineuse de cette substance.

Toutes nos mesures ont été faites sur des sujets à jeun, le matin.

Pour deux de ces sujets (Leb..., A. Dub..., n° 1), le débit respiratoire a été mesuré au spiromètre de Verdin, et le do-

sage du  $\text{CO}^2$  et  $\text{O}^2$  a été pratiqué à l'aide de l'eudiomètre de Laulanié.

Pour les quatre autres malades, le débit a été mesuré au spiromètre de Tissot, et le dosage des gaz a été opéré à l'aide de l'eudiomètre simple de Plantefol.

C'est dire que nous avons pris la précaution d'opérer avec des appareils différents, car cette question d'appareillage est très importante dans les dosages si délicats que nécessite la mesure des échanges respiratoires.

Précisons encore que le calcul de la surface corporelle a été établi à l'aide des formules de Dubois.

Les injections sous-cutanées et intra-musculaires ont été pratiquées pour deux sujets, à la dose de 20 cgr., pour le troisième, à la dose de 40 centigrammes, répartie en deux injections de 20 cgr., à quinze minutes d'intervalle.

L'injection intra-veineuse a été faite en diluant 10 cgr. d'acétylcholine dans 15  $\text{cm}^3$  d'eau et en injectant la solution dans la veine du bras, au rythme de 3 cgr. 3 par minute, l'injection étant poussée régulièrement. Chez le sujet A. Dub..., (n° 2), nous avons injecté 7 cgr. intra-veineux en deux minutes. Les deux autres sujets ont reçu, en trois minutes, la dose complète de 10 centigrammes.

La mesure du débit respiratoire a été faite entre la cinquième et la dixième minute qui ont suivi l'injection sous-cutanée ou intra-musculaire; ce moment correspond à un effet physiologique constatable: la dilatation de l'artère rétinienne.

Pour l'injection intra-veineuse, la mesure du débit a été faite pendant les trois minutes qu'a duré l'injection et pendant les trois minutes suivantes; cette période correspond à un moment où l'on observe un effet physiologique précis: la chute de la pression artérielle mesurée avec l'appareil de Vaquez, et qui a été, chez nos trois sujets, de 2 cm. de mercure, aussi bien pour la tension maxima que pour la tension minima.

Dans le tableau des résultats que nous présentons, les chiffres du débit respiratoire ne sont pas corrigés par rapport à la température et à la pression, puisque les deux mesures ont été faites à quelques minutes d'intervalle, dans les mêmes conditions de température et de pression.

| N°s | expé-<br>rien-<br>ces. | injections sous-cuta-<br>nées<br>et<br>injections intra-<br>musculaires. | Débit | CO <sup>2</sup> | O <sup>2</sup> | Quo-<br>tient:<br>respi-<br>ratoi-<br>re par-<br>et: | Quo-<br>tient:<br>res-<br>pira-<br>toire:<br>réel | Méta-<br>bolis-<br>me ba-<br>sal |
|-----|------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------|----------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------|
| N°1 | Mme LEB...             | Poliomyélite 20 cgr.                                                     | 438   | 3,1             | 3,3            | 0,83                                                 | 0,911                                             | +8%                              |
|     |                        |                                                                          | 475   | 2,7             | 3,1            | 0,87                                                 | 0,841                                             | -9%                              |
| N°2 | DUB... N° 1            | épilepsie 20 cgr.                                                        | 300   | 3,2             | 3,2            | 1                                                    | 0,991                                             | -10%                             |
|     |                        |                                                                          | 337   | 3,2             | 3,5            | 0,91                                                 | 0,888                                             | +8%                              |
| N°3 | DIJ...                 | Obésité<br>(20 + 20 cgr.)                                                | 384,6 | 4,2             | 5,3            | 0,79                                                 | 0,747                                             | +10,5                            |
|     |                        |                                                                          | 462   | 3,85            | 4,35           | 0,885                                                | 0,845                                             | +10,6                            |
|     |                        | Injections intra-<br>veineuses.                                          |       |                 |                |                                                      |                                                   |                                  |
| N°4 | DUB... (N° 2)          | Epilepsie<br>(7 cgr.)                                                    | 266   | 3,1             | 3,6            | 0,86                                                 | 0,828                                             | -14                              |
|     |                        |                                                                          | 506   | 2,3             | 2,5            | 0,92                                                 | 0,90                                              | +13                              |
| N°5 | FOU...                 | polynévrite<br>(10 cgr.)                                                 | 387   | 3               | 3,55           | 0,845                                                | 0,81                                              | +10                              |
|     |                        |                                                                          | 322,8 | 3,3             | 3,65           | 0,90                                                 | 0,876                                             | -5                               |
| N°6 | DUB... (N° 3)          | Epilepsie<br>(10 cgr.)                                                   | 347   | 2,95            | 3,45           | 0,86                                                 | 0,816                                             | +8                               |
|     |                        |                                                                          | 505,2 | 2,25            | 2,45           | 0,91                                                 | 0,888                                             | +12                              |

Fig. 14



Les chiffres de  $\text{CO}_2$  indiqués sont également portés, avant correction, par rapport à la différence de composition de l'air expiré.

Bien entendu, ces deux ordres de corrections ont été effectuées pour le calcul du métabolisme de base.

Nous présentons nos résultats complets sous la forme du tableau ci-contre (fig. 14).

### INTERPRETATION DES RESULTATS.

Chez tous nos malades, sauf le cinquième, *l'augmentation du débit respiratoire est frappante*. Dans un cas même (A. Dub..., n° 2), il est presque doublé.

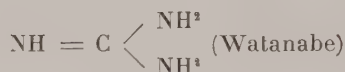
Si nous mettons également à part le sujet n° 5, qui se distingue toujours des autres, *la chute de la quantité d'acide carbonique éliminée* a été absolument constante. Le quotient respiratoire, par contre, n'a pas varié d'une manière régulière.

Quant aux variations du chiffre du métabolisme de base, elles restent comprises dans les limites ordinaires, puisque, même avec la technique la plus correcte, celle que nous employons, on admet que les variations physiologiques du métabolisme peuvent être de plus ou moins 10 % par rapport à la normale.

Ces résultats méritent d'être complétés par une étude du métabolisme de base *une heure après* l'injection d'acétylcholine. C'est à ce moment, en effet, qu'on observe le maximum de chute du taux du glucose dans le sang. Nous poursuivons de nouvelles mesures sur ces bases.

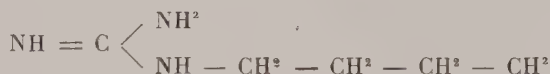
#### IV. — ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR LA GLYCÉMIE

Cette question présente *un intérêt théorique* important, car presque toutes les substances dont on a étudié, jusqu'ici, les effets hypoglycémians, appartiennent à un grand groupe chimique qui est complètement différent de celui de la choline: c'est le *groupe de la guanidine*:



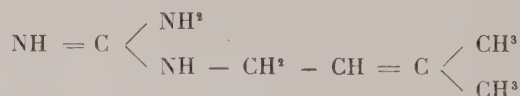
C'est, en effet, au groupe de la guanidine qu'appartient la *synthaline*, qui est un dérivé polyméthylé de la guanidine.

L'*agmatine*, de formule:



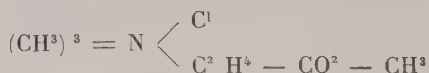
et dont Franck, de Breslau, et ses collaborateurs ont montré les propriétés hypoglycémiantes, fait partie de la même série.

Enfin, la *galégine*, de formule:



abaisse également la glycémie dans certaines conditions. (H. Simonnet et G. Tauret.)

Par contre, le *chlorhydrate d'acétylcholine*, de formule:



n'a rien, dans sa molécule, qui l'apparente à la guanidine, ce qui donne aux recherches qu'on va lire un certain intérêt, du point de vue de la chimie biologique.

Nos recherches ont été effectuées dans le laboratoire du service de M. le Professeur Marcel Labbé.

Fig. 15

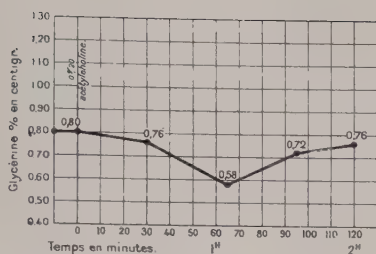


Fig. 19

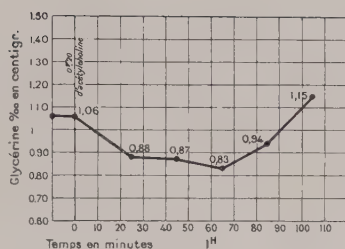


Fig. 16

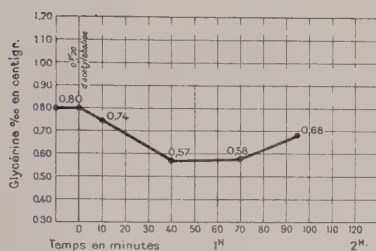


Fig. 20

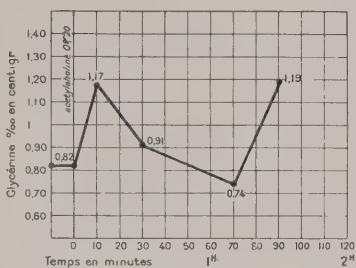


Fig. 17

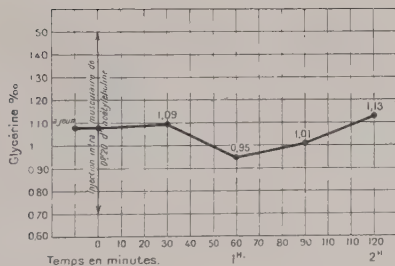


Fig. 21

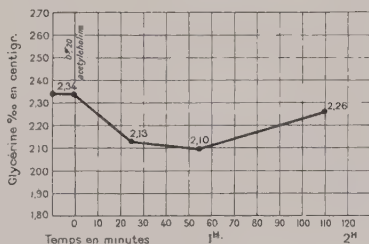


Fig. 18

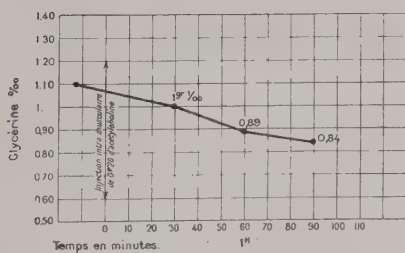
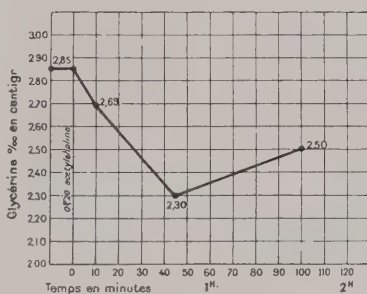


Fig. 22



*Courbes de glycémie après injection d'acétylcholine :*

Fig. 15, 16 et 17 : Sujets normaux.

Fig. 18 : Myxœdème.

Fig. 19 et 20 : Obèses.

Fig. 21 : Diabète simple.

Fig. 22 : Diabète avec acidose.



Nos expériences ont été poursuivies sur l'homme, après injection sous-cutanée d'une dose fixe de 20 cgr. d'acétylcholine.

Tous nos sujets ont été examinés le matin, à jeun.

Les dosages ont été faits par la méthode de Bang; cette microméthode nous a permis non seulement de mesurer la glycémie, mais de suivre, de demi-heure en demi-heure, et même dans des délais plus rapprochés, les variations de la glycémie.

Nos recherches ont porté aussi bien sur les sujets normaux que sur les diabétiques simples et acidotiques et sur les obèses.

Le résultat de nos recherches c'est que *l'injection sous-cutanée d'acétylcholine détermine, chez l'homme, une hypoglycémie importante et prolongée.* (Cf. fig. 15 à 22.)

Chez le sujet normal, cet effet hypoglycémiant est extrêmement *rapide*. On l'observe déjà dans les dix minutes suivant l'injection.

Cet effet est *puissant*, puisque cette dose d'acétylcholine, qui n'a déterminé par ailleurs chez nos sujets aucun phénomène subjectif ni aucune chute de pression artérielle supérieure à 1 cm. Hg., a fait baisser la glycémie, dans un cas, de 0 gr. 80 à 0 gr. 57, et dans un autre cas, de 0 gr. 80 à 0 gr. 58.

Enfin, cette action du médicament est *prolongée*.

Sur les courbes de glycémie que nous publions, on constate que, deux heures après l'injection d'acétylcholine, la glycémie n'est pas encore revenue à la normale.

Notre investigation a porté également sur des sujets *diabétiques*. Nous avons exploré, à ce point de vue, aussi bien des diabétiques acidotiques que des diabétiques sans acidose.

Dans les deux cas, nous avons constaté une chute importante de la glycémie, et cette action se montre également très prolongée.

Quel est le mécanisme de cette hypoglycémie acétylcholinique? C'est ce que des expériences en cours, sur l'animal,

nous apprendront peut-être. L'existence d'un déversement de la sécrétion interne du pancréas par excitation du vague n'est pas admise par tous les auteurs.

D'autre part, il est curieux de constater que l'effet hypoglycémiant s'observe aussi bien chez les diabétiques, dont le fonctionnement pancréatique est, à tout le moins, fonctionnellement insuffisant, que chez les sujets normaux.

Nous nous proposons également de poursuivre nos investigations en étudiant les effets sur la glycémie de toute une autre série d'éthers-sels de la choline.

\*  
\*\*

Depuis ces recherches effectuées sur l'homme, une étude sur les effets cliniques de l'acétylcholine a été publiée par Juan Jacobo-Spangenberg et Luis Munist. Ces auteurs ont observé chez leurs malades, après le traitement acétylcholinique, une baisse régulière de la glycémie.

M. le Professeur Maurice Villaret, en collaboration avec M. Cachera, a fait des constatations semblables.

Il ne faudrait cependant pas, semble-t-il, étendre à tous les animaux ces constatations. De recherches inédites, poursuivies avec M. A. Bocquentin, dans le laboratoire de M. le Professeur Maurice Villaret, il résulte que, tout au moins chez le lapin, l'injection d'acétylcholine ne s'accompagne pas l'hypoglycémie. A la dose sublethale de 0 gr. 01, par hectogramme, l'injection hypodermique d'acétylcholine détermine, semble-t-il, chez le lapin, une élévation de la glycémie.

Voici les chiffres obtenus par M. Bocquentin:

|                                                            |                                    |          |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------|
| <i>Lapin 4 kgr. 700.</i>                                   | Glycémie à jeun . . . . .          | 1 gr. 23 |
| <i>Injection sous-cutanée de 0 gr. 17 d'acétylcholine.</i> |                                    |          |
|                                                            | Glycémie 1/2 heure après . . . . . | 1 gr. 59 |
|                                                            | — 1 h. 1 2 après . . . . .         | 1 gr. 69 |

Un nouvel essai fait en utilisant une dose dix fois plus faible a donné un résultat à peu près semblable.

## CONCLUSIONS

L'acétylcholine, tout comme l'adrénaline, l'histamine, l'insuline, la thyroxine, présente pour le physiologiste un intérêt de premier plan.

### ETUDE CHIMIQUE.

Son étude chimique nous a montré :

A. — *Les difficultés particulières de sa synthèse;*

B. — *Les précautions nécessaires pour obtenir sa stabilité chimique;*

C. — *Ses relations chimico-physiologiques avec les autres éthers de la choline.*

### II. — RECHERCHES PHARMACODYNAMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES SUR L'ANIMAL.

A. — TOXICITÉ. — Nos recherches ont révélé que :

1° *Par voie sous-cutanée*, l'acétylcholine est beaucoup moins toxique que par voie intra-veineuse;

2° *Sa diminution de toxicité* est due à un retard de l'absorption au niveau du tissu cellulaire sous-cutané, et non à une destruction du principe actif;

3° *Par cette voie*, on obtient le maximum d'effet vaso-dilatateur et le minimum d'action sur le cœur;

4° *Il y a un écart considérable entre la dose toxique et la dose active.*

B. — ACTION HYPOTENSIVE. — 1° L'acétylcholine est un des plus puissants hypotenseurs connus;

2° Il y a, dans l'hypotension acétylcholinique, un facteur cardiaque transitoire très important après injection intra-veineuse — et des facteurs vasculaires par vaso-dilatation prolongée, prédominant après l'injection sous-cutanée.

C. — ACTION VASO-DILATATRICE. — 1° *Par voie intra-veineuse*, l'acétylcholine est un des plus puissants vaso-dilatateurs connus;

2° *Par voie sous-cutanée*, l'effet vaso-dilatateur prime tous les autres;

3° *La vaso-dilatation acétylcholinique* porte spécifiquement et uniquement sur l'artériole;

4° *La vaso-dilatation acétylcholinique est obtenue* indépendamment du système nerveux vaso-moteur. Elle résulte de l'action directe de l'acétylcholine sur les parois vasculaires.

D. — ACTION SUR LE CŒUR. — 1° *L'acétylcholine a, sur le cœur*, une action assez exactement semblable à celle que produit l'excitation du pneumogastrique;

2° *Un effet intense* de cette substance sur l'activité cardiaque ne s'observe, sur l'animal vivant, que pour des doses assez importantes injectées par voie intra-veineuse ou pour des doses massives par voie sous-cutanée.

E. — ACTION SUR LE PNEUMOGASTRIQUE. — L'acétylcholine n'agit pas sur les modifications de la tension artérielle provoquée par l'excitation du bout central et périphérique du pneumogastrique.

F. — ACTION SUR LES MUSCLES LISSES. — 1° *L'acétylcholine est, in vitro*, le plus puissant stimulant connu des fibres lisses;

2° *In vivo*, son action brutale et courte s'observe à petites doses, après injection intra-veineuse; après injection sous-cutanée, à doses plus fortes, ses effets sont progressifs et prolongés.

G. — ACTION SUR LE MUSCLE STRIÉ. — L'acétylcholine détermine, au niveau du muscle strié privé de ses connexions nerveuses, une contracture tonique, et, par conséquent, supprimée par l'atropine, mais non par le curare.

H. — ACTION SUR LE SANG ET L'ÉQUILIBRE HUMORAL. — L'acétylcholine possède une action anti-coagulante et, surtout, elle manifeste des propriétés anti-anaphylactiques puissantes.

I. — ACTION SUR LES PHÉNOMÈNES MÉCANIQUES DE LA RESPIRATION. — Nos expériences révèlent que l'injection intra-veineuse d'acétylcholine modifie profondément le rythme respiratoire.

J. — ACTION SUR LE PANCRÉAS. — L'acétylcholine excite la sécrétion externe du pancréas.

K. — L'ÉTUDE DES SUBSTANCES SYNERGIQUES ET ANTAGONISTES DE L'ACÉTYLCHOLINE a permis de considérer, dans tous les cas, l'acétylcholine comme étant l'excitant absolument électif du pneumogastrique. Mais elle a montré que cette substance diffère plus ou moins complètement des autres poisons parasympathico-mimétiques

L. — L'ÉQUILIBRE IONIQUE ET MINÉRAL DU MILIEU influe sur les effets de l'acétylcholine.

M. — RÔLE PHYSIOLOGIQUE DE L'ACÉTYLCHOLINE — Pour de nombreux physiologistes et, en particulier, pour Gautrelet et Loewi, l'acétylcholine est une hormone dont l'influence contrebalancerait l'adrénalinémie physiologique.

### III. -- RECHERCHES PHARMACODYNAMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES SUR L'HOMME.

Nos études nous ont permis d'indiquer comment on peut administrer l'acétylcholine chez l'homme.

Nous avons mis au point les conditions de sa stabilisation et de sa stérilisation.

Nous avons montré que, par voie sous-cutanée et intra-musculaire, elle était indolore, ne déterminait pas de réactions locales ou générales fâcheuses, et que, néanmoins, elle était physiologiquement active.

On peut démontrer cette action physiologique chez l'homme, car, après injection sous-cutanée, on observe :

La dilatation de l'artère rétinienne;

L'hypotension artérielle, lorsqu'on injecte des doses massives;

La diminution du tonus du globe oculaire;

L'augmentation du débit respiratoire;

L'hypoglycémie.

## DEUXIÈME THÈSE

---

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

**Botanique.** — LES SULFURAIRE.

**Géologie.** — LES EAUX MINÉRALES.

VU ET APPROUVE :

Paris, le 20 juin 1929.

*Le Doyen de la Faculté des Sciences,*

C. MAURAIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

*Le Recteur de l'Académie de Paris,*

S. CHARLÉTY.

## BIBLIOGRAPHIE

---

### CONTRIBUTION PERSONNELLE

1. MAURICE VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON  
Syndrome de Raynaud. — Etude des pressions veineuses et capillaires. — Action de l'histamine et de l'acétylcholine.  
(*Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, t. L., n° 11, mars 1926.)
2. MAURICE VILLARET, M. BARIÉTY et L. JUSTIN-BESANÇON.  
Pneumogastrique et crises hypertensives paroxystiques. — Exposé clinique, expérimental et pharmacodynamique.  
(*Journal Médical français*, février 1927.)
3. MAURICE VILLARET, M. BARIÉTY et L. JUSTIN-BESANÇON.  
Action de l'acétylcholine sur la tension artérielle. — Etude expérimentale à propos d'une tumeur englobant le pneumogastrique droit.  
(*Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 5 août 1926, n° 28.)
4. MAURICE VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON.  
Recherches expérimentales et cliniques sur l'acétylcholine.  
(*Académie de Médecine*, séance du 17 avril 1928.)
5. MAURICE VILLARET, MME SCHIFF-WERTHEIMER et L. JUSTIN-BESANÇON.  
Effets de l'injection sous-cutanée d'acétylcholine sur l'artère rétinienne de l'homme.  
(*C. R. Soc. de Biolog.*, séance du 24 mars 1928.)
6. MAURICE VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON.  
Effets thérapeutiques de l'acétylcholine.  
(*Presse Médicale*, 12 mai 1928.)
7. MAURICE VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON.  
Sur certains points de physiologie pathologique concernant les affections vasculaires périphériques.  
(*Presse Médicale*, 30 mai 1928.)
8. MAURICE VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON.  
L'acétylcholine. — Ses propriétés pharmacodynamiques et physiologiques.  
(*Paris Médical*, 30 juin 1928.)
9. MARCEL LABBÉ, FL. NEPVEUX et L. JUSTIN-BESANÇON.  
Action de l'acétylcholine sur la glycémie.  
(*C. R. Soc. de Biologie*, 16 mars 1929.)
10. MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et ROGER EVEN.  
Effets de l'acétylcholine sur la sécrétion pancréatique.  
(*C. R. Soc. de Biologie*, 4 mai 1929.)

11. MAURICE VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON.  
Remarques sur la posologie de l'acétylcholine.  
(*Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, n° 14, séance du 26 avril 1929.)
12. MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et CACHERA.  
Sur les substances, dites hypotensives, retirées de certaines insulines.  
(*La Presse Médicale*, 4 mai 1929.)

## I. — ÉTUDE CHIMIQUE

1. BAEYER.  
(*Annales Liebig*, t. CXLII, p. 235.)
2. FOURNEAU et PAGE.  
Sur les éthers de la choline.  
(*Bull. Soc. chim.*, t. XV, pp. 544, 1914.)

## II. — ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE

### 1° Activité pharmacodynamique.

1. DALE.  
The actions of certain ethers of choline, and their relations to muscarine.  
(*Journ. of Pharmacology and exp. therap.*, vol. VI, pp. 147-190. 1914.)
2. GUGGENHEIN et LOFFLER.  
(*Biochem Zeitschrift*, t. LXXIV, pp. 209-218. 1916.)
3. RAYMOND HAMET.  
Action pharmacologique des bases aminées de l'ergot.  
(*Presse Médicale*, n° 3, 11 janvier 1928.)
4. HUNT et TAVEAU.  
(*Brit. Med. Journ.* 1906, t. II, p. 1788.)  
On the relation between the toxicity and chemical constitution of a number of derivatives of choline and analogous compounds.  
(*Journ. of pharmacol. and exp. therap.*, vol. I, pp. 303-339, 1910.)
5. W. F. SHANKS.  
The excretion of choline in urine.  
(*Journ. Physiol.*, LXVIII, 2 et 3, pp. 230-233, 28 décembre 1923.)
6. TORALD SOLLMANN.  
A manual of pharmacology, 3<sup>e</sup> édition, W. B. Sanders ed.  
(*Philadelphia and London*, p. 404, 1926.)

### 2° Action sur les vaisseaux, le cœur, les muscles lisses.

1. EMIL ABDERHALDEN et ERNEST WERTHEIMER.  
Ueber den Einfluss der Schichtung des Mageninhaltcs auf die Verdammg der Kohlenhydrate and der Eiweisstoffe.  
(*Arch. Ges. Phys.*, CXCIV, pp. 186-181, 1922.)

2. A. ADACHI.  
(*Biochem. Zeit.*, t. CXL, pp. 185-202, 1923) ;  
(Cité dans le *Bull. Soc. chim. de France*, n° 11, p. 1829, novembre 1924.)
3. O. W. BARLOW.  
(*Journ. Pharmacol. and exp. therap.* 1928, t. XXXIII, p. 93.)
4. A. J. CLARK.  
The reaction between acetylcholine and muscle cells.  
(Part. I — *Journ. of physiol.*, t. LXI, p. 530, 1923 ; Part. II —  
*ibid.*, t. LXIV, p. 122, 1927.)
5. A. J. CLARK et A. C. WHITE.  
The action of acetylcholine on the cardiac frequency and the blood  
pressure of the cat.  
(*Proceedings of the Physiological Society*, 2 juillet 1927.)
6. R. P. COOK.  
The antagonism of acetylcholine by methylene blue.  
(*Journ. of physiol.*, t. LXII, p. 161, 1926.)
7. DALE et RICHARDS.  
The vasodilator action of histamine and of some other substance  
(*Journ. of physiol.*, vol. LII, pp. 110-165, 1918.)
8. HENRI FRÉDÉRICQ.  
Action des poisons modificateurs du rythme cardiaque sur la chro-  
naxie du ventricule.  
(*C. R. de la Soc. biol.*, t. XCII, p. 739, 1925.)
9. CHARLES GRUBE.  
The peristaltic and antiperistaltic movements of segments of  
excised pig's ureters as affected by drugs.  
(*Journ. Pharm. and exp. therap.*, *Proceed.* XXXI, n° 3, pp. 202-203,  
juillet 1927.)
10. FUHNER.  
Die quantitative Bestimmung des Cholins auf biologischen Wege.  
(*Biochem Zeitschr.* Bd. LXXVII, S. 408-414, 1916.)
11. RAYMOND HAMET.  
Sur l'ancien vaso-dilatatrice rénale de l'acétylcholine.  
(*C. R. Soc. biol.*, XCIV, pp. 727-729, 1926.)
12. RAYMOND HAMET.  
Sur les effets cardiaques de l'excitation prolongée du vague.  
*Revue de pharmacologie et de thérapeutique expérimentale*. T. I,  
septembre 1928.
13. RAYMOND HAMET.  
Tropine et Atropine.  
(*C. R. des séances de l'Académie des Sciences*, t. CLXXXVIII, p. 820,  
séance du 11 mars 1929.)
14. HUNT.  
(*Americ. Journ. of physiolog.*, t. XCV, p. 228, 1918.)

15. HUNT et TAVEAU.  
(*Journ. of Pharmacology and exper. therapeutics*, t. VII, p. 304, 1915.)
16. ISCHIYAMA.  
(*Mitteilungen aus der mediz. Fakultät Fukuoka*, t. X., 1925.)
17. KARL JUNKMANN.  
Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie der Erregbarkeit des Froschherzens. Versuche am isolierten Ventrikel, I et II.  
(*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* CVIII, 149-206, 313-352, 1925.)
18. PIERRE RIJLANT.  
Contribution à l'étude de l'automatisme et de la conduction dans le cœur. — Action du pneumogastrique et de l'acétylcholine sur la conduction auriculaire. — Blocs par compression.  
(*Arch. Int. Physiol.*, XXVII, 304-336, 1926.)
19. FRANK L. SOLER y JUAN E. CARULLA.  
Breve nota experimental y terapéutica sobre la acetilcolina.  
(*La Prensa Médica Argentina*, n° 18, nov. 1928, p. 766.)
20. B. M. SMITH, G. H. MILLER et V. C. GRABOR.  
Action of adrenalin and acetylcholin on the coronary arteries of the rabbit.  
(*Proceed*, dec. 1925; in *J. Pharm. and exp. ther.*, XXVII, 3, 239, avril 1926, et *Americ Physiol. L.* XXVII 1, 1-7, 1<sup>er</sup> juin 1926.)
21. J. J. SUMBAL.  
Die Wirkung von hypophysenextrakten, Acetylcholin und histamin auf die coronararterien der Schildkröte.  
(*Ber. ges. Physiol.* XXVIII, 437-438 ; *Chemische Zentralblatt*, n° 8, S. 1103, 1925.)
22. G. THORELL.  
Untersuchungen über die Bewegungen und Innervations verhältnisse der Muscularis mucosae des Magens.  
(*Skandin Arch. J. Physiologie*, L. 205-282, 1927.)
23. O. VOSS.  
Modifications dans l'action de l'acétylcholine.  
(*Arch. exp. Path. Pharm.* CXVI, 367-382, 1926.)
24. W. R. WITANOWSKI.  
The differential paralysis of cardiac nerve endings and muscle.  
(*J. Physiol.*, LXII, f. i. 88-92, 30 octobre 1926.)

### 3° Action sur le nerf pneumogastrique

1. RAYMOND HAMET.  
Loc. cit.
2. MAURICE VILLARET, MAURICE BARIÉTY et L. JUSTIN-BESANÇON.  
Loc. cit.

4° Action sur le muscle strié, le sang, l'équilibre humoral

1. H. H. DALE et H. S. GASSER.  
The pharmacology of denervated mammalian muscle. I. The nature of the substances producing contracture.  
(*J. of pharm. and exp. ther.*, XXIX, 53-67, 1926.)
2. H. H. DALE et H. S. GASSER.  
The pharmacology of denervated mammalian muscle. II. Some phenomena of antagonism and the formation of lactic acid in chemical contracture.  
(*J. of pharm. and exp. therap.*, XXVIII, 285-315, 1926.)
3. E. LOUIS BACKMANN, G. EDSTROM, E. GRAHS et G. HULTGREN.  
Action de l'acétylcholine, de la pilocarpine et de l'atropine sur le nombre des thrombocytes et des leucocytes du sang chez le lapin.  
(*C. R. Soc. de Biol.*, t. XCIII, p. 190, 1925.)
4. E. FRANCK, M. NOTHMANN et H. HIRSCH-KAUFFMANN.  
Ueber die « tonische » Kontraktion des quergestreiften Säugetiermuskels nach Ausschaltung der motorischen Nerven-Untersuchungen an der Muskulatur der extremitäten.  
(*Arch. ges. Phys.*, CXCVIII, 391-400, mars 1923.)
5. J. GAUTRELET.  
Du mode d'action de certaines substances considérées comme agents anti-choc ; action comparée de la choline excitant parasympathique.  
(*C. R. de la Soc. de Biol.*, 17 juin 1922.)
6. VON KOCH.  
Ueber den Aktionsstrom des Skelettmuskels bei der Acetylcholin-kontraktur.  
(*Thèse de l'Institut physiologique de Marbourg*, 1924.)
7. NEERGAARD.  
(*Pflügers Arch. d. Physiol.*, 205-506-517, 1924 : *Zurich Physiol. Inst.*  
Cité dans *Chemisches Zentralblatt*, n° 4, p. 550, 28 janvier 1925.)
8. MASAYUCKI OKAGAWA.  
Ueber Rhodawirkungen am Muskel und gegenseitige Verstärkung von Kontrakturensubstanzen.  
(*Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, CXI, 99-113, 1926.)
9. Y. OKAMOTO.  
Ueber den Angriffspunkt der sympathischen und parasympathischen Gifte am quergestreiften Muskel.  
(*Klin. Wochenschr.*, n° 1, S. 20, 1924.)
10. JAUME PI-SUNER.  
Ueber den Einfluss der Ionenmischung des Milieus auf die Tonus-einstellung der Darmmuskulatur durch Acetylcholin, pilocarpin und adrenalin.  
(*Biochemische Zeitschrift*, Bd. CL, H. 3-4, S. 209.)
11. O. RISSE et W. STEINHAUSEN.  
Ueber das elektrische Verhalten des Muskels bei Einwirkung von acetylcholin.  
(*Chem. Zentralblatt*, I. S. 862, 1923 ; *Pflügers arch. d. physiol.*, CXCVII, S. 288, 1, 1922.)

12. H. SCHAFFER et H. LICHT.

Beitrage sur Frage des Muskeltonus. I. Ueber die elektrischen Erscheinungen bei der Heidenhainschen Zungenkontraktion und verwandten tonischen Phänomenen. II. Die acetylcholin Kontraktur des Kaltbluttermuskels und ihre elektrischen Erscheinungen.

(*Arch. f. exp. pathol. u. Pharm.*, CXV, 1-4, 180-204, août 1926.)

13. ERNST SIMONSON et KURT ENGEL.

(*Pflügers arch. de physio.*, 206-373-388, 1924 ; *Greifswald Univ.*

Cité dans *Chemisches Zentralblatt I*, n° 5, p. 715, 4 février 1925.)

14. STEINHAUSEN.

Ueber das elektrische Verhalten des Muskels bei Einwirkung von acetylcholin.

(*Pflügers arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. CXC VII, S. 288-299, 1922.)

15. O. WYSS.

Untersuchungen über Dehnung und Belastung des Skelettmuskels bei der Acetylcholin Kontraktur und beim Tetanus.

(*Pflügers arch. f. d. ges. Physiol.*, CCX, 4-5, 586-597, 24 nov. 1925.)

16. EDGARD ZUNZ et JEAN LA BARRE.

Action anti-choc de la choline chez le cobaye dans l'anapylaxie sérique.

(*C. R. Soc. de Biol.*, t. LXXXVIII, p. 654, 1923.)

17. EDGARD ZUNZ et JEAN LA BARRE.

Action de la choline et de ses dérivés dans la coagulation du sang.

(*C. R. de la Soc. biol.* t. XC, p. 121, 1924.)

18. EDGARD ZUNZ et JEAN LA BARRE.

Action de la choline et de l'acétylcholine sur la transformation du prosérozyme en sérozyme.

(*C. R. Soc. de Biol.*, t. XC, p. 655, 1924.)

#### 4° Substances synergiques et antagonistes

1. BO CLEASON.

Action de l'alkaloïde de la lobélie sur l'innervation autonome du cœur.

(*C. R. Soc. de Biol.*, t. XCIV, p. 640, 1925.)

2. A. P. COOK.

The antagonism of acetylcholin by méthylène blue.

(*J. of. Physiol.*, LXII, f. 2, 160-165, 10 déc. 1926.)

3. KNUT GRANBERG.

Action de la physostigmine sur la partie motrice de l'innervation sympathique.

(*C. R. de la Soc. de Biol.*, t. XCIII, p. 1167, 1925.)

4. HARALD LUNDBERG.

Action de l'hydrastinine sur l'innervation autonome de l'intestin du mammifère.

(*C. R. Soc. de Biol.*, t. XCIV, pp. 640-653, 1925.)

5. HAKAN RYDIN.  
Influence de certains narcotiques sur l'action exercée par l'acétylcholine sur le cœur.  
(*C. R. de la Soc. de Biol.*, t. XCI, p. 1908, 1924.)
6. HAKAN RYDIN.  
Influence de l'éther et du chloroforme sur l'action exercée par l'acétylcholine et la pilocarpine sur l'intestin.  
(*C. R. Soc. de Biol.*, t. XCII, p. 654, 1925.)
7. HAKAN RYDIN.  
Influence de l'hydrate de chloral et de la chloralamide sur l'action exercée par les excitants parasympathiques sur l'intestin.  
(*C. R. Soc. de Biol.*, t. XCII, p. 658, 1925.)
8. HAKAN RYDIN.  
Influence de la nicotine sur l'action exercée par l'adrénaline et l'acétylcholine sur l'utérus de lapine.  
(*C. R. de la Soc. de Biol.*, t. XCIII, p. 1193, 1925.)
9. HAKAN RYDIN.  
Action de la nicotine sur le système nerveux sympathique et parasympathique du cœur de la grenouille.  
(*C. R. de la Soc. de Biol.*, t. XCIII, p. 1189, 1925.)
10. TORE JACOBSON.  
Action de la colchicine sur le cœur.  
(*C. R. de la Soc. de Biol.*, t. XCIII, p. 1178, 1925.)
11. TORE JACOBSON.  
Action de la colchicine sur l'intestin et l'utérus.  
(*C. R. de la Soc. de Biol.*, t. XCIII, p. 1182, 1925.)
12. P. WEGER.  
Effet de la yohimbine sur l'innervation autonome de l'intestin.  
(*C. R. Soc. de Biol.*, t. XCVI, 797-799, 1927.)

### 5° Etude physiologique

1. ASHER et WOOD.  
Influence de la choline sur la circulation.  
(*Zeitschrift für biologie*, XXXVII, p. 307-326, 1928.)
2. V. G. BRABANT.  
Excitation excito-tonique et excito-péristaltique du sang et du sérum sur les muscles lisses.  
(*C. R. de la Soc. de Biol.*, t. XC, p. 115, 1924.)
3. H. CARDOT.  
Les transports humoraux de l'excitation nerveuse.  
(*Lectures commentées des monographies et revues étrangères de biologie*. — Chahine édit., Paris, 1925-1926.)
4. CRIVELLARI.  
Sensibilité des rats décapsulés à l'égard de la nicotine, du cyanure de l'acétylcholine et de l'histamine.  
(*C. R. Soc. Biologie*, XCVI, 223-224, 1927.)

5. DESGREZ et CHEVALIER.  
Action de la choline sur la pression artérielle.  
(*C. R. Acad. Sc.*, CXLVI, p. 52, 1902.)
6. H. FRÉDÉRICQ.  
Transmission humorale des excitations nerveuses.  
(*Rapport à la Soc. de Biologie*. — Réunion plénière, mai 1927.)
7. J. GAUTRELET.  
Mécanisme de l'action hypotensive de certaines glandes.  
(*C. R. de la Soc. de Biol.*, I, p. 176, 1908.)
8. J. GAUTRELET.  
La choline dans l'organisme ; antagonisme des appareils chromaffine et cholinogène.  
(*C. R. de la Soc. de Biol.* II, p. 448, 1909.)
9. J. GAUTRELET.  
La choline : son rôle hypotenseur. — Contribution à l'étude des coordinations fonctionnelles.  
(*Journ. de physiol. et pathol. générale*, n° 2, mars 1909.)  
Les systèmes nerveux sympathique et autonome dans la vie végétative. — Etude de physiologie clinique.  
(*Gazette des Hôpitaux*, 3 juin 1911.)
10. J. GAUTRELET et D. KALOMIRIS.  
Réaction séro-intestinale et équilibre nerveux végétatif.  
(*C. R. Soc. de biol.* Séance du 11 juin 1927.)
11. GUGGENHEIN.  
(*Biochem. Zeitschrift*, t. LXV, 189-218.)
12. B. A. HOUSSEAU et E. A. MOLINELLI.  
Décharge d'adrénaline par injection directe de substances dans la médullaire surrénale.  
(*C. R. Soc. de biol.*, t. XCIII, p. 1133, 1925.)
13. DÉMÉTRIUS KALOMIRIS.  
L'action sur l'intestin isolé du sérum normal ou pathologique dans ses rapports avec l'équilibre neurovégétatif.  
(*Thèse médecine de Paris*, 1927.)
14. LOEWI.  
Ueber humorale Uebertreigbarkeit der Herznerven winwirkung I et II.  
(*Arch. Gesam. Physiol.*, CLXXXIX, p. 239, 1921, CXCIH, p. 201, 1921.)
15. LOEWI.  
Ueber humorale Uebertreigbarkeit der Herznerven wirkung III.  
(*Arch. ges. Physiol.*, CCHf, 408-412, 1924.)
16. LOEWI.  
Ueber humorale Uebertreigbarkeit der Herznerven wirkung IV.  
(*Arch. ges. Physiol.*, CIV, pp. 361-367, 1924.)  
Ueber humorale Uebertreigbarkeit der negative chrono und dro-motrope Vaguswirkung V.  
(*Arch. ges. Physiol.*, XXIV, 629-640, 1924.)

17. TEISSIER et MOREL.  
Résultats de la recherche de la choline dans le sang des sujets hypotendus.  
(*Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux de Lyon*, novembre 1919, p. 350.)
18. TIFFENEAU.  
La pharmacologie en 1928.  
(*Paris-Médical*, 16 juin 1928, p. 548.)
19. BEN DENSHAM.  
The adjuvant action of the lactate ion on the vaso-dilatator effect of sodium nitrite.  
(*Journ. of physiol.*, LXIII, 175-176, 7 juillet 1927.)
20. KURT ERICHSON.  
Ueber die gefess Wirkungen enuger Substanzen an der mit kalts blut durchströmten Hunde extremität.  
(*Arch. für exp. Physiol. und Pharmacol.*, CXV, fasc. 5-6, 375-382, août 1916.)
21. A. FROELICH et PASCHKIS.  
Verstärkung pharmakologischer Reaktionen duch gereinigtes Eiweiss (Versuche am überlebenden Uterus.)  
(*Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmac.*, CXVII, 3-4, 169-188, 1926.)
22. KNUT GRANBERG.  
Ueber die Einwirkung des Phystigmines auf die autonome speciell auf die sympathische Innervation.  
(*Arch. int. Pharm. ther.*, XXXII, 5-6, 400-454, 1926.)
23. MAKOTO ISHIMARA et ERNST P. PICK.  
Zur Pharmacologie der Purkinjeschen Fäden.  
(*J. of Pharm. et exp. therap.*, XXIX, 355-372, 1926.)
24. BRUNE KISCH.  
Differenzierende Wirkungsanalysen von Herzgiften Bochartungen über die vafuserregende Atropinwirkung.  
(*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, XXVI, 3-4, 227-233, sept. 1926.)
25. GUSTAV KUEHL.  
Ueber die pharmakologische acswertung von Atropin und skopolaminlösungen und deren Halt barkeit  
(*Arch. f. exp. Pathol. und Pharm.*, CIX, 295-299, 1925.)
26. OTTO VOSS.  
Ueber Wirkungsänderungen des Acetylcholine.  
(*Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, CXVI, 5-6, 367-382, sept. 1926.)

### III. — RECHERCHES PHYSIOLOGIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES CHEZ L'HOMME

1. MAURICE VILLARET, MME SCHIFF WERTHEIMER et L. JUSTIN-BESANÇON.  
Effets de l'injection sous-cutanée d'acétylcholine sur l'artère rétinienne de l'homme.  
(*C. R. de la Soc. Biol.*, séance du 24 mars 1928.)

2. MAURICE VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON.  
L'acétylcholine. — Ses propriétés pharmacodynamiques et physiologiques.  
(*Paris Médical*, 30 juin 1928. )
  3. MAURICE VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON.  
Sur certains points de physiologie pathologique concernant les affections vasculaires périphériques.  
(*Presse Médicale*, 30 mai 1928.)
  4. MAX COURLAND et ERNEST KAHANE.  
(*C. R. Soc. Biol.*, octobre 1928.)
  5. J. GALLOIS et PIERRE-NOEL DESCHAMPS.  
Recherches sur l'action de l'acétylcholine sur la circulation générale et sur la circulation oculaire (tension oculaire, index oscillométrique).  
(*Soc. d'ophtalmologie*, Paris, 20 octobre 1928.)
  6. H. SIMONNET et G. TANRET.  
Sur les propriétés hypoglycémiantes du sulfate de galépine.  
(*C. R. Soc. de Chimie biologique*, T. IX, n° 8, septembre-octobre 1927.)
-

# TABLE DES MATIÈRES

---

|                    |    |
|--------------------|----|
| AVANT-PROPOS ..... | 15 |
|--------------------|----|

## CHAPITRE PREMIER.

|                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| ÉTUDE CHIMIQUE DE L'ACÉTYLCHOLINE.....                          | 17 |
| Préparation de l'acétylcholine.....                             | 18 |
| Etudes chimico-physiologiques des éthers de la<br>choline ..... | 20 |

## CHAPITRE II.

### RECHERCHES PHARMACODYNAMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

|                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------|----|
| SUR L'ANIMAL .....                                             | 23 |
| I. — Toxicité de l'acétylcholine.....                          | 24 |
| II. — Action de l'acétylcholine sur la pression artérielle:... | 27 |
| III. — Action vaso-dilatatrice de l'acétylcholine.....         | 32 |
| Sur les phénomènes vaso-moteurs accessoires consé-             |    |
| cutifs à l'injection sous-cutanée d'acétylcholine....          | 36 |
| Etude directe de l'action de l'acétylcholine sur les vais-     |    |
| seaux périphériques .....                                      | 37 |
| IV. — Action de l'acétylcholine sur le cœur.....               | 39 |
| Comparaison des effets cardiaques de l'excitation du           |    |
| pneumogastrique et de l'injection d'acétylcholine..            | 46 |
| Recherches électrocardiographiques .....                       | 48 |
| V. — Action de l'acétylcholine sur le nerf pneumogastrique     | 50 |
| VI. — Action de l'acétylcholine sur les muscles lisses.....    | 53 |
| VII. — Action de l'acétylcholine sur le muscle strié.....      | 58 |

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| VIII. — Effets de l'acétylcholine sur le sang et l'équilibre humoral .....           | 59 |
| IX. — Action de l'acétylcholine sur les phénomènes mécaniques de la respiration..... | 60 |
| X. — Effets de l'acétylcholine sur la sécrétion pancréatique .....                   | 62 |
| XI. — Substances synergiques et antagonistes de l'acétylcholine .....                | 64 |
| XII. — Action de l'équilibre minéro-minéral sur l'acétylcholine .....                | 66 |
| XIII. — Effets de la réaction ionique du milieu sur l'acétylcholine .....            | 67 |
| XIV. — Rôle physiologique de l'acétylcholine considérée comme hormone .....          | 69 |
| Sur l'acétylation de certains extraits organiques.....                               | 71 |

### CHAPITRE III.

#### RECHERCHES PHARMACODYNAMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

|                                                                                                                                              |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| CHEZ L'HOMME.....                                                                                                                            | 73  |
| I. — Détermination des conditions pharmacodynamiques et physiologiques, qui ont rendu possible l'emploi de l'acétylcholine chez l'homme..... | 73  |
| II. — Recherches sur les effets physiologiques déterminés par l'injection d'acétylcholine chez l'homme.....                                  | 77  |
| III. — Action de l'acétylcholine sur les phénomènes mécaniques et chimiques de la respiration chez l'homme .....                             | 81  |
| IV. — Action de l'acétylcholine sur la glycémie.....                                                                                         | 84  |
| CONCLUSIONS .....                                                                                                                            | 87  |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                                                                                                          | 91  |
| TABLE DES MATIÈRES.....                                                                                                                      | 101 |



